

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 296

L'INDOXYLÉMIE dans les NÉPHRITES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 16 Juin 1930

PAR

Néchémie KRAUTHAMMER

Né le 18 Août 1902 à BOLECHOW (Pologne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU

42, Quai Gailleton, 42

—
1930

L'INDOXYLÉMIE DANS LES NÉPHRITES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553603_0022

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 296

L'INDOXYLÉMIE dans les NÉPHRITES

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

le 16 Juin 1930

PAR

Néchémie KRAUTHAMMER

Né le 18 Août 1902 à BOLECHOW (Pologne)



LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1930

PERSONNEL DE LA FACULTÉ



Doyen honoraire M. L. HUGOUNENQ
Doyen M. J. LEPINE.
Assesseur M. ROLLET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC
Cliniques chirurgicales	PAVIOT
Clinique obstétricale et Accouchements	TIXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	ROLLET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	ROCHET
Chimie biologique et médicale	NOVE-JOSSERAND
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	HUGOUNENQ
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	BRETIN
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie et Thérapeutiques générales	DOYON
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Thérapeutique	Etienne MARTIN
Pharmacie	COURMONT (P.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	SAVY
	LEUIJER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe	MM. VALLAS
— — Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
— — Chimie minérale	BARRAL
— — Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GARIN	MAZEL	DUMAS	MARTIN (Joseph)
TRILLAT	SANTY	DUFOURT	ROCHET (Ph.)
SARVONAT	DUNET	DEVIC	WERTHEIMER
FLORENCE (G.)	CHALIER (André)	GABRIELLE	GATÉ
ROCHAIX	CHALIER (Joseph)	MANCEAU	BERNHEIM
RHENTER	NOEL		DECHAUME
			POLLOSSON

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. PIC, président; VORON, assesseur;
GATÉ et BERNHEIM, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA CHÈRE MÈRE ET MON CHER PÈRE

Témoignage de ma reconnaissance
et de mon grand amour filial.

A MES ONCLES

A MON ONCLE P. WITASZKO

En toute affection.

A MON ONCLE ET AMI DÉVOUÉ
ADOLPHE KRAUTHAMMER

Pour ses conseils, son désir constant de me voir embrasser la carrière médicale, mes bien sincères remerciements et profond attachement.

A MES BEAUX-FRÈRES,
PHILIPPE SCHEIN ET LE DOCTEUR ARNOLD FRIEDLER

A MON BIEN CHER FRÈRE SCHULIM

En souvenir de longues années de peines et joies partagées en commun, l'expression de toute mon **affection** et dévouement sans limite. Je garderai un souvenir inoubliable de son attachement fraternel.

A MES SŒURS ET FRÈRES

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR PIC

Professeur de Clinique médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

Correspondant national de l'Académie de Médecine

Hommage de profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR VORON,

Accoucheur des Hôpitaux

L'expression de notre grande es-
time et de profond dévouement.

A MESSIEURS LES PROFESSEUR AGRÉGÉS

BERNHEIM ET GATE

En hommage de notre reconnais-
sance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIERS

Chef de Clinique

L'expression de toute notre gra-
titude.

A MONSIEUR AUGUSTE LUMIERE

Commandeur de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie des Sciences

et de l'Académie de Médecine

L'expression de notre dévouement.

A MONSIEUR JUSTIN GODARD

Ancien Ministre

Sénateur du Rhône

Hommages respectueux.

Avant-propos

En jetant un regard en arrière sur le chemin parcouru et avant de franchir pour la dernière fois le seuil de la vieille Faculté, nous nous sentons plein de gratitude pour tous les Maîtres qui ont facilité pour nous la route.

M. le Professeur Pic, dans le service duquel nous avons tant appris, nous a donné une preuve d'intérêt à laquelle nous sommes profondément sensible et dont nous le remercions vivement. Sa constante bienveillance et ses encouragements précieux ne nous ont jamais fait défaut. Nous en garderons fidèlement le souvenir.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici notre vive reconnaissance et nos remerciements respectueux à M. le Docteur Voron, professeur de Clinique obstétricale et accouchements, ainsi qu'à M. le Professeur agrégé Trillat, pour l'intérêt qu'ils nous portent. Nous avons été très sensible à l'honneur qu'ils nous ont fait de nous accueillir dans leurs services.

Partout, dans les cliniques et les laboratoires, à la Faculté comme à l'hôpital, nous avons trouvé des accueils aimables et complaisants, bien caractéristiques de la tradition française.

Nous adressons à M. le Docteur Thiers, qui nous a inspiré de ce travail, nos très sincères remerciements et l'expression de notre profond attachement. Il n'a jamais cessé de nous prodiguer ses conseils dévoués. Son savoir et sa grande amabilité nous serviront toujours d'exemples.

Le présent travail a été exécuté dans le laboratoire de chimie biologique de la Faculté de Médecine de l'Université de Lyon et dans celui de M. le Professeur Pic, à l'Hôtel-Dieu.

L'INDOXYLÉMIE DANS LES NÉPHRITES

CHAPITRE PREMIER

Nature chimique et cycle physiologique de l'indoxyle

I. — Chimie de l'indoxyle

On désigne sous le nom d'indican, l'acide indoxyl-sulfurique ou plus exactement le sel potassique de cet acide. Comme l'a fait remarquer Maillard, cette dénomination est impropre, parce qu'elle tend à l'assimiler faussement avec l'indican végétal, corps chimiquement bien différent, puisqu'il est un glucoside. Aussi, Maillard a-t-il proposé de remplacer ce terme par celui d'indoxyle. Au cours de cet exposé, nous emploierons indifféremment l'une ou l'autre dénomination, car, si l'une est logique, l'autre est consacrée par l'usage.

On sait que l'acide sulfurique est un acide bibasi-

que, c'est-à-dire possédant deux atomes d'hydrogène et qui peut, de ce fait, donner deux ordres de sels :

Les uns sont des sulfates acides du type $(\text{SO}^4.\text{R.H})$: un seul atome d'hydrogène a été remplacé par une base ou par un radical organique jouant le rôle d'une base, R.

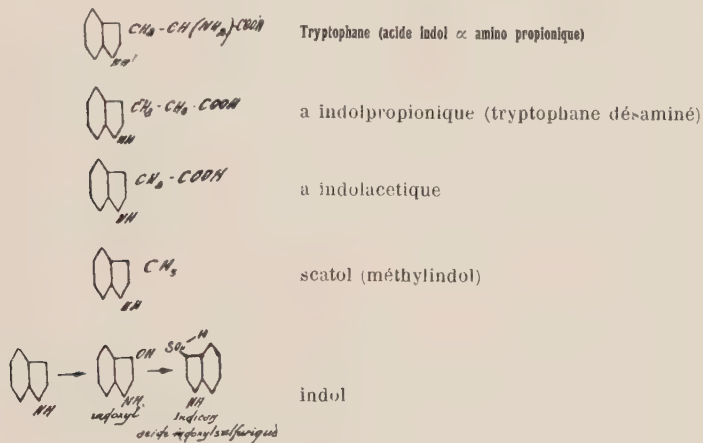
Les autres sont des sulfates neutres du type $(\text{SO}^4.\text{R.R}')$: les deux atomes d'hydrogène ont été remplacés chacun par une base ou un radical organique, R pouvant être différent de R'.

L'indican appartient au premier type de ces composés : c'est de l'acide sulfurique dont un atome d'hydrogène a été remplacé par un radical organique, aromatique, l'indoxyle, produit d'oxydation de l'indol. Mais, cet acide indoxylsulfurique existe dans l'organisme sous la forme de son sel potassique, c'est-à-dire sous la forme d'un composé dans lequel l'atome d'hydrogène qui restait libre a été remplacé par du potassium.

L'indican entre dans le groupe des phénylsulfates, dont la formule générale est $\text{SO}^4.\text{R.H}$, R étant un composé aromatique qui peut être, soit le phénol (et on a l'acide phénylsulfurique), soit le paracrésol (et on a l'acide paracrésyl sulfurique), soit de l'indoxyle (et on a l'indican). On décrit aussi un acide scatolsulfurique où le radical R serait le scatol, mais ce corps doit être rayé de la nomenclature, car son existence n'a jamais été chimiquement prouvée.

L'indoxyle provient de la désintégration d'un acide aminé aromatique, le tryptophane, qui fait partie de la molécule de la plupart des substances protéiques,

la gélatine exceptée qui n'en contient pas. On a pu montrer que la désintégration putréfactive de ce tryptophane donne une série de composés, dont le dernier terme est l'indol et l'avant-dernier le scatol.



II. — Cycle physiologique de l'indoxyle

1° Origine.

Il est actuellement bien établi que l'indoxyle provient du tryptophane contenu dans les substances protéiques alimentaires ; mais ces dernières ne fournissent de l'indol, source de l'indican, que si elles sont attaquées par les bactéries intestinales. De nombreuses expériences prouvent l'origine putréfactive de l'indol.

Lorsque l'intestin est stérile, comme chez le nouveau-né ou chez les jeunes animaux élevés aseptiquement, les urines ne contiennent pas d'indican.

Chez l'homme adulte, les agents qui diminuent la

putréfaction intestinale (régime lacté, purgation antiseptique par le calomel) abaissent considérablement le taux de l'indicanurie ; cependant cette preuve est loin d'être convaincante, car jamais, dans ces conditions, l'indoxylurie n'est réduite à zéro.

Les régimes riches en protéiques et les affections sténosantes de l'intestin, conditions réputées comme devant favoriser les putréfaction intestinales, augmentent l'indican urinaire.

Si on introduit du tryptophane par voie sous-cutanée, on ne voit pas apparaître l'indicanurie, justement parce que le tryptophane ne passe pas par l'intestin ; il en est de même si on l'introduit per os, car il est absorbé avant d'arriver à l'intestin ; par contre, si on l'injecte directement dans le cœcum du lapin, où les putréfactions sont particulièrement intenses, on détermine une indoxylurie.

Est-ce à dire cependant qu'il ne puisse pas avoir une autre origine ? Le fait est discuté et mériterait d'être vérifié avec des techniques plus précises que celles utilisées autrefois.

a) Il est certain que les sujets présentant un foyer de gangrène, quelle qu'en soit la localisation, voient augmenter nettement leur indican urinaire : autrement dit, il existe certainement une indologénèse putréfactive extra-intestinale ;

b) Blumenthal, et à sa suite, Labbé et Vitry, ont soutenu que l'indication pouvait provenir de la désassimilation extra-intestinale des protéines contenant du tryptophane. Cette opinion n'est pas généralement admise, mais il y aurait peut-être lieu, à notre avis, de reprendre son étude.

2° Destruction ou transformation en indican.

La majeure partie de l'indol provient, en somme, chez le sujet normal, de l'intestin ; peut-être une partie n'a-t-elle pas cette origine ; en tous cas, elle est minime, et son existence même est discutée. Que va donc devenir cet indol ? Il va subir des transformations complexes, bien mal connues actuellement.

a) Une partie va être éliminée par les fèces sous forme d'indol ou d'indoxyl, encore que ce point ne soit pas précisé nettement par les auteurs. En tous cas, il est à noter que l'on a toujours systématiquement négligé d'étudier ce mode d'élimination sur laquelle nous nous trouvons, de ce fait, dans une ignorance qu'il convient de souligner.

b) Une partie est certainement détruite, mais, où se fait cette destruction ? Faut-il faire jouer un rôle à l'épithélium intestinal ? C'est possible ; en tous cas, on l'ignore. Par contre, il paraît probable que le foie possède une fonction indolpexique (Gilbert et Weill) : en effet, si on donne de l'indol à un sujet normal en quantités suffisamment minimes, l'indican urinaire n'est pas modifié ; dans les affections hépatiques, au contraire, cette épreuve est suivie d'indoxylurie, et l'on sait que Dehon a voulu faire de cette constatation une preuve d'insuffisance hépatique ;

c) Une partie enfin subit un cycle que nous connaissons un peu mieux. Elle va d'abord traverser l'épithélium intestinal puis arriver au foie, probablement par l'intermédiaire de la veine porte. A ce niveau, elle va subir une transformation profonde : d'une part, elle sera oxydée en indoxyle ; d'autre part, elle sera sulfo-

conjuguée en acide indoxyl-sulfurique. Le Docteur Baumann admettait qu'il y avait d'abord oxydation, puis sulfoconjugaison ; on admet plutôt actuellement que la sulfoconjugaison précède l'oxydation. Mais on est certain que le lieu de cette transformation est le foie, car Gautier et Hervieux ont montré que, chez la grenouille dont le foie est extirpé, l'injection sous-cutanée d'indol ne produit pas d'indicanurie. Ainsi, le foie fait subir à l'indol une double transformation : il en détruit probablement une partie, il en transforme l'autre en un sulfoconjugué atoxique : l'indican.

d) Il faut noter que la totalité de l'indol n'est pas modifiée, car on trouve toujours de l'indol en nature dans les urines, mais à l'état de traces infimes : il y a une indolure physiologique (Labat).

3° *Elimination.*

Produit dans le foie, l'indican est éliminé par les urines : c'est sous-entendre qu'il existe une indicanémie physiologique dont la réalité a été prouvée directement par Hervieux pour la première fois, notion qui a passé généralement inaperçue, à telle enseigne que, comme nous le verrons, elle dut être redécouverte par Haas pour être admise à nouveau.

Enfin, l'indican est éliminé par les reins. Il faut noter que ceux-ci ont vis-à-vis de l'indican un pouvoir de concentration vraiment extraordinaire, puisque habituellement le taux de l'indican dans le sang est

de 0,8 milligrammes pour mille et le taux dans les urines de 3 milligrammes.

Telles sont les notions les plus importantes qu'il convient de retenir sur l'indican. Nous n'avons jamais cherché à masquer nos ignorances ; elles sont évidentes, et priment ce que nous connaissons sur le métabolisme de ce corps. Il ne faut pas s'en étonner. Après avoir suscité un vif intérêt, l'indican a été entièrement négligé dans la suite, et il a fallu des travaux relativement récents sur les néphrites dus à l'Ecole Allemande, pour le voir revenir à l'actualité. Mais, la plupart des auteurs qui l'ont étudié ces derniers temps se sont surtout occupés du point de vue clinique, et ont trop négligé la physiologie de l'indican, sans doute, parce qu'ils croyaient que nos connaissances sont plus étendues qu'elles ne le sont réellement.

CHAPITRE II

Recherche de l'indican dans les humeurs et les tissus

I. — Notions générales

Sans vouloir entrer dans des détails chimiques qui nous entraîneraient trop loin, nous désirons schématiser rapidement quels sont les principes qui dirigent le chimiste dans la recherche de l'indican.

Les opérations qui ont pour but de mettre ce corps en évidence se passent en réalité en deux temps :

1° Un premier temps est un temps d'hydrolyse : il a pour but de libérer l'indoxyl de l'acide sulfurique à qui il est uni ; à cet effet, la simple présence d'acide chlorhydrique à froid suffit. Schématiquement, on a la réaction suivante :



2° Dans un deuxième temps, on cherche à obtenir avec l'indoxyle ainsi libéré une substance colorante

caractéristique et soluble dans le chloroforme. Ici, plusieurs procédés :

a) Bouma a montré que l'*isatine* en solution chlorhydrique donne avec l'indoxyle de l'indirubine, substance colorée en rouge et soluble dans le chloroforme. Nous verrons plus loin que cette méthode n'a pas été utilisée par les auteurs dont nous rapportons les travaux.

b) Dans d'autres procédés on utilise *une réaction d'oxydation*. Mais, il faut que cette oxydation soit ménagée : trop brutale, elle aboutit à la formation d'*isatine* qui n'est pas utilisable, car elle est trop faiblement colorée en jaune. Suffisamment douce, au contraire l'oxydation va donner des corps qui présentent de magnifiques colorations bleue (indigotine) ou rouge (indirubine), solubles dans le chloroforme. Nous ne nous arrêtons pas plus longtemps à la théorie même de la réaction : Maillard l'avait autrefois longuement étudiée, mais, ses conclusions ont été vivement attaquées par Wahl et nous n'insisterons pas plus longuement sur un sujet somme toute secondaire pour nous. Mais rappelons que les agents d'oxydation ont varié suivant les auteurs : le perchlorure de fer en solution chlorhydrique (Obermayer), l'eau oxygénée (Maillard)), l'acide urique en solution chlorhydrique (Ville).

Nous mettrons à part le procédé de Jolles, le dernier venu, et qui nous a paru, après beaucoup d'autres auteurs, être le seul recommandable, au moins dans le sérum, à cause de sa grande sensibilité et de sa facilité. Il est basé sur l'oxydation simultanée de l'indoxyle et du thymol par le perchlorure de fer, produi-

sant un corps dont le chlorhydrate présente une coloration violet sombre.

Certes, il existe d'autres réactions de l'indican, mais nous les passerons sous silence parce qu'elles n'ont pas été utilisées par les chimistes biologiques qui se sont occupés de l'indicanémie.

II. — Description des techniques utilisées par les différents auteurs qui nous ont précédés

A. — DANS LE SÉRUM, LES URINES ET LES AUTRES HUMEURS DE L'ORGANISME

a) En France, DERRIEN et GIRAUD utilisent *la technique de Ville*. On défèque le plasma par son volume d'acide trichloracétique en solution à 20 % et l'urine par son dixième en volume d'une solution de sous-acétate de plomb (titre non précisé par les auteurs), après acidification préalable par quelques gouttes d'acide acétique au 10°. On filtre. On ajoute au filtrat son volume d'acide chlorhydrique concentré, puis II gouttes d'une solution au 100° d'acide aurique dans de l'eau acidulée à 10 ou 15 % d'acide chlorhydrique pur. On agite avec 1 cm. cube de chloroforme ; celui-ci se colore en bleu plus ou moins intense si la réaction est positive. (Ville conseille de préparer ainsi le réactif aurique : dissoudre 1 gr. de chlorure d'or dans 50 cm. cubes d'eau distillée ; ajouter 15 cm. cubes de KOH normal à cette solution alcaline d'au-

rate de K, ajouter 10 à 15 cm. cubes d'acide chlorhydrique pur et porter la liqueur à 82 cm. cubes par addition d'eau distillée.)

b) OBERMAYER et POPPER préconisent la méthode suivante : on précipite 10 cm. cubes de sérum par 50 cm. cubes d'alcool à 95°. Chasser l'alcool au bain-marie. Reprendre le résidu par 10 cm. cubes d'eau distillée. Pour éloigner les substances perturbatrices (albumine non entièrement précipitée, pigments biliaires, solubles en effet dans l'alcool, etc...), ajouter II à III gouttes de sous-acétate de plomb à 10 % ; si elles ne produisent pas de précipité, verser I goutte d'une solution de phosphotungstate de soude à 10 %. Filtrer et ramener ce filtrat, clair comme de l'eau, à un volume de 10 cm. cubes environ en le chauffant au bain-marie ; traiter alors par un volume égal de réactif d'Obermayer et extraire à chaud par le chloroforme. Telle est la technique princeps qui est un peu longue parce qu'elle a recours à une défécation alcoolique : or, c'est un défécant incomplet ne précipitant pas entièrement les albumines et faisant entrer en solution dans l'alcool toute une série de corps plus ou moins bien connus : d'où la nécessité de la défécation au sous-acétate de plomb ou à l'acide phosphotungstique, qui allonge le temps de la réaction. Tels sont du moins les reproches qu'on a l'habitude de formuler contre cette méthode.

c) TCHERTKOFF préconise la défécation trichloracétique et fournit de sa méthode deux modalités :

1^{re} modalité. — On défèque le sérum pris sur un

sujet à jeun avec son volume d'acide trichloracétique à 20 %, on filtre, on ajoute à 10 cm. cubes de filtrat une quantité égale d'une solution d'acide chlorhydrique concentré contenant 5 gr. de perchlorure de fer par litre; on agite, on ajoute 3 cc. de chloroforme et on examine au bout de 15 minutes après avoir agité plusieurs fois. Le chloroforme prend une coloration bleue allant du bleu pâle au bleu foncé suivant la quantité d'indican contenue dans le sérum. En cas d'absence d'indican, le chloroforme n'a aucune couleur. Si le sérum contient des traces d'iode, le chloroforme prend une coloration rose ou violette suivant la quantité d'iode... il ne faut donc pas prescrire d'iode avant la recherche de l'indican. Quelquefois on obtient une légère coloration rose en l'absence d'iode. Cette coloration se produit lorsque la quantité d'indican est augmentée dans le sang, mais sans atteindre un taux pathologique : elle est donc sans importance. (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 37^e année, 1917, page 489).

2^e modalité. — Dans le même tome de ce journal, à la page 752, Tchertkoff propose une méthode un peu différente et qui a l'avantage de n'exiger que des quantités notablement inférieures de sérum : à 5 cc. de filtrat trichloracétique, ajouter dans un tube à essai étroit 5 cc. d'une solution d'acide chlorhydrique concentré contenant 2 à 5 gr. de perchlorure de fer par litre (réactif d'Obermayer). On agite, puis on verse dans le même tube 1,5 cc. de chloroforme ; on agite à nouveau à plusieurs reprises pendant 20 à 25 minutes au bout desquelles le chloroforme doit prendre une

coloration allant du bleu pâle au bleu foncé si le taux de l'indican dans le sérum atteint la limite pathologique (soit à peu près 2 mgr. 5).

d) Aux techniques précédentes (Obermayer, Tchertkoff, Ville), il faut opposer celles que nous allons maintenant décrire et qui sont plus ou moins dérivées de la *réaction de Jolles*. Cet auteur a montré que si on mélange une solution d'indican avec du thymol et du réactif d'Obermayer, il se développe une belle coloration violette soluble dans le chloroforme, et dont cet auteur a fixé la constitution chimique. Le fait capital est que cette réaction est nettement positive avec 0,003 mgr. d'indican dans 10 cm. cubes de liquide : elle est donc 4 fois plus sensible que celle d'Obermayer. Voici les techniques utilisées par les différents auteurs :

HAAS décrit ainsi sa méthode (1916) : on traite 40 cc. de sérum par 120 cc. d'alcool (à 95° probablement) ; le filtrat est évaporé au bain-marie jusqu'à un volume de quelques centimètres cubes ; on le transvase quantitativement dans une burette graduée de 25 cc. que l'on emplit jusqu'au trait 20 ; on ajoute 1,5 à 2 cc. d'une solution de sous-acétate de Pb (au 1/10^e vraisemblablement) ; on filtre quantitativement. Le filtrat (environ 20 cc.) est violemment agité dans une boule à brome avec 1 cc. d'une solution alcoolique de thymol à 5 % et une quantité égale de réactif d'Obermayer (acide chlorhydrique fumant contenant 5 gr. de perchlorure de fer par litre). On laisse reposer 2 heures. On extrait avec 5 cc. de chloroforme pur et on répète cette extraction jusqu'à ce que la dernière extraction donne un chloroforme incolore. On réunit

dans une boule à brome les différents extraits chloroformiques et on les agite avec de l'eau distillée : le chloroforme qui était violet devient rouge brun. On fait passer le chloroforme dans la première boule à brome, lavée au préalable avec une solution alcaline N/500. On extrait avec quelques centimètres cubes de chloroforme l'eau de lavage de la deuxième boule à brome et on met ce dernier dans la première boule à brome. On lave avec de l'eau distillée. On attend 2 heures pour séparer l'eau de chloroforme. — On procède alors à une détermination colorimétrique. On prépare une solution standard contenant dans 100 cc. de chloroforme 0,01 gr. de 4 thymol 2 indolignone préparé synthétiquement suivant la technique de Jolles. 5 cc. de cette solution mère sont portés au volume de 50 cc. ; 1 cc. de cette dernière dilution correspond à 0,009 mgr. d'indican. On procède enfin à la détermination colorimétrique. — A noter qu'il faut prélever 150 cc. de sang, le matin, le sujet étant à jeun ; après un séjour de 24 heures à la glacière, on prélève le sérum. (Les quantités considérables de sérum utilisées s'expliquent par ce fait que Haas étudie surtout des sujets à indicanémie physiologique et par conséquent très basse.)

ROSENBERG (1916 et 1924) utilise la technique suivante qui est basée sur ce fait que la limite de sensibilité de la réaction de Jolles correspond à 0,0032 mgr. d'indican. On pratique une défécation trichloracétique du sérum dans une série de tubes, on verse 10 cc., 9,5 cc. ou 8,5 cc. de défécate trichloracétique. Puis, on ajoute à chaque tube 1 cc. de la solution

alcoolique de thymol à 5 % et une quantité égale de réactif d'Obermayer. On agite vivement. On attend 20 minutes ; on verse 2 cc. de chloroforme, on agite et on lit le résultat au bout de 4 heures. On note quel est le dernier tube où la réaction est positive : une règle de trois donne la quantité d'indican pour mille. Il y a hyperindicanémie caractéristique de la néphrite lorsque la réaction est positive avec 2,50 cc. de défécation trichloracétique correspondant à 1,25 de sérum.

Dans leur livre *Praktikum* (8^e édition, 1927), KLOPSTOCK et KOWARSKI utilisent la technique suivante, d'après Haas-Jolles, modifié par Snapper. On précipite 3 cc. de sérum par un volume égal d'acide trichloracétique à 20 % ; on filtre ou on centrifuge. On prélève 2,5 cc. de filtrat clair et on ajoute 1 cc. de la solution de thymol à 5 % et 10 cc. de réactif d'Obermayer (1,3 gr. de perchlorure de fer dans 1 litre d'acide chlorhydrique fumant). On attend 20 minutes et on extrait par 2 cc. de chloroforme ; on lit le résultat au bout d'une demi-heure. Si la réaction est positive (chloroforme coloré en rose faible) c'est qu'il existe une augmentation de l'indicanémie caractéristique d'une insuffisance rénale. Il est à noter que ces auteurs admettent que lorsque l'on utilise la désalbumination trichloracétique, on obtient des chiffres d'indicanémie qui sont 1,6 fois trop élevés. D'après eux, le calcul est donc le suivant. Soit par exemple un défécât trichloracétique dont 2,5 donnent une réaction positive. Ces 2,5 correspondent à 1,25 de sérum contenant 0,0032 mgr. d'indican ; 1 cc. en contiendra 1,25 fois moins, et 1.000, 1.000 fois plus, soit $0,0032 \times 1.000$:

$1,25 = 1,25$, mais comme le filtrat trichloracétique donne des résultats 1,6 fois trop forts, la teneur en indican est en réalité de $2,56 : 1,6 = 1,6$ mgr. 0/00.

EPPINGER et KISCH, dans leur livre *Die Nephritis-frage* (1923), donnent une technique différente (page 76) et plus imprécise. On précipite 5 à 10 cc. de sérum ou de liquide céphalo-rachidien par une quantité double d'acide trichloracétique à 20 % ; dans 2 cc. du filtrat, on ajoute quelques gouttes d'une solution alcoolique de thymol à 5 %, on agite, on verse 2 cc. du réactif d'Obermayer (5 gr. de perchlorure de fer dans 1 litre d'acide chlorhydrique fumant). On attend 1 à 2 heures et on agite avec 2 cc. de chloroforme. D'après la quantité d'indican le chloroforme est violet plus ou moins foncé.

Enfin Jolles donne, en 1928, la technique suivante pour rechercher l'*indican dans les urines*. On défèque 10 cc. d'une solution alcoolique de thymol à 5 % au filtrat et on agit. On verse ensuite du réaction d'Obermayer (5 gr. de perchlorure de fer dans un litre d'acide chlorhydrique fumant), on agite et on attend 15 minutes. On extrait en agitant doucement à plusieurs reprises avec 4 cc. de chloroforme. Si on veut pratiquer un dosage colorimétrique rigoureux, il faut épuiser plusieurs fois avec du chloroforme. En pratique, on peut se contenter d'une approximation plus grossière, mais suffisante, si on a soin d'opérer toujours dans les mêmes conditions. A cet effet, Jolles a fait construire un tube à essai gradué : on met l'urine, déféquée au sous-acétate de Pb, jusqu'au premier trait, qui correspond à 15 cc., puis on verse 1 cc. de

la solution de thymol ; on agite ; on verse le réactif d'Obermayer jusqu'au deuxième trait qui répond à un volume de 15 cc. ; on attend 15 minutes environ : on verse du chloroforme jusqu'au trait supérieur qui répond à un volume de 5 cc. On agite doucement et on lit. On se rend ainsi compte si l'indican est augmenté ou normal.

B. — DANS LES GLOBULES ROUGES ET LES TISSUS.

1° Becher a étudié *la répartition de l'indican entre le sérum et les tissus*. Il utilise la défécation par l'alcool en employant exactement la technique de Haas pour le sérum telle que nous l'avons décrite plus haut. On peut alors retrouver quantitativement l'indican tissulaire. Habituellement, la réaction de Jolles est négative dans les tissus des cadavres d'homme ou de chien. Toutefois, il peut arriver que dans les défécats tissulaires alcooliques, le chloroforme présente une légère coloration, même chez des sujets normaux. Pour Becher, elle peut être due à de minimes traces contenues dans le sang tissulaire et qui prennent de l'importance justement parce que l'on traite des quantités considérables de tissus.

2° Pour rechercher l'indican dans *les hématies*, Becher n'utilise pas les hématies, mais le sang total. Il le défèque avec l'alcool après l'avoir rendu incoagulable par le fluorure de sodium ; mais, pour obtenir dans ces conditions un filtrat exempt d'albumine, il faut laisser en contact pendant quelque temps avant de filtrer.

III. Technique personnelle

Nous avons tenu à montrer avec tous les détails fournis par les auteurs les différentes techniques que l'on a préconisées. On ne peut manquer d'être défavorablement impressionné par leur diversité.

Les différences portant d'abord sur la défécation : les uns ont recours à l'alcool, les autres à l'acide trichloracétique ; personne ne semble avoir étudié systématiquement l'influence des différentes défécations sur la recherche de l'indican, en Allemagne du moins. Par contre, en France, Cristol et Portes ont étudié l'influence de divers défécants sur la recherche de l'indoxyle sérique à l'aide du réactif de Ville. Pour ces auteurs, on peut utiliser indifféremment les filtrats trichloracétiques, métaphosphorique et tungstique à acidité forte ou à acidité faible. La coloration rose qui se produit au bout d'un certain temps avec les filtrats trichloracétiques et qui est due à de l'indirubine, apparaît aussi avec les autres désalbuminants à acidité diverse. Enfin il n'y aurait pas d'adsorption d'indican dans le coagulum. Personnellement, nous pouvons conclure, croyons-nous, de nos recherches encore incomplètes et que nous n'avons pas encore publiées, que la défécation influe nettement sur la réaction de Jolles. Il nous a semblé jusqu'ici que les seuls défécants utilisables sont pour le sérum : l'alcool, l'acétone et l'acide trichloracétique ; pour les hématies et les tissus : l'alcool et l'acétone. Mais nous croyons nécessaires des recherches complémentaires avant de formuler des conclusions fermes.

En second lieu, lorsqu'on étudie les techniques basées sur la réaction de Jolles, on est étonné de noter des divergences parfois importantes.

1° Tchertkoff verse d'abord le réactif d'Obermayer puis la solution de thymol ; il écrit en effet (*Revue médicale de la Suisse romande*, 1917, p. 490) : « On ajoute à 10 cc. de filtrat une quantité égale de réactif d'Obermayer et 1 cc. d'alcool thymolé à 5 % et on agite. » Tous les autres auteurs y compris Jolles indiquent que l'on doit d'abord verser le thymol puis agiter et verser le réactif d'Obermayer. Nous avons pu nous rendre facilement compte, par des expériences portant sur le défécât trichloracétique d'urine albumineuse, que l'intensité de la réaction est très fortement diminuée lorsqu'on verse d'abord le réactif d'Obermayer puis la solution alcoolique de thymol.

2° Mais, les contradictions les plus étonnantes sont celles que l'on note en ce qui concerne la quantité de perchlorure de fer contenue dans le réactif d'Obermayer : nous voyons, dans son article, Jolles citer successivement Klopstock et Kowarski qui indiquent 1,3 gr., Eppinger et Kisch qui indiquent 5 gr., ainsi que Jolles lui-même ; Haas admet aussi 5 gr., Tchertkoff écrit (*Revue médicale Suisse romande*, 1917, page 752) que le réactif d'Obermayer contient « de 2 à 5 gr. de perchlorure de fer par litre ».

3° Enfin au bout de combien de temps doit-on lire la réaction ? Tchertkoff indique 15 minutes, Haas 2 heures, Rosenberg 4 heures. Eppinger et Kisch attendent 1 à 2 heures avant de verser le chloroforme et lisent immédiatement ; Jolles attend 15 minutes et lit

immédiatement alors que Klopstock et Kovarski attendent 20 minutes et font la lecture au bout de 30 minutes.

4° Klopstock et Kowarski sont les seuls à admettre que la défécation trichloracétique donne des chiffres trop forts. Il est à noter qu'une observation de Derrien éclaire leur opinion. Derrien a montré que la défécation trichloracétique ne gêne pas la réaction de Ville. Au contraire, cet acide augmente la solubilité de l'indigotine dans le chloroforme et ce phénomène est à rapprocher de l'action de l'acide tribromacétique sur la solubilité du diméthylpyrone dans l'éther. Cette remarque de Derrien explique comment les chiffres obtenus après défécation trichloracétique peuvent paraître trop élevés ; ce sont les chiffres obtenus avec les autres défécants qui sont en réalité trop faibles.

Dans nos recherches, nous avons suivi la technique suivante :

Le malade n'est soumis à aucune thérapeutique et est à jeun.

A. — *Dans le sérum.* — Nous prélevons du sang avec une aiguille ; si nous utilisons une seringue, elle est soigneusement séchée pour éviter toute hémolyse (nous verrons en effet l'influence inhibitrice de l'hémoglobine) ; nous préférons le sérum au plasma sans raisons précise, avouons-le, car la réaction marche aussi bien sur l'un que sur l'autre. Nous mettons le sang contenu dans un tube soigneusement bouché à l'étuve pendant 2 heures, ce qui hâte considérablement la rétraction du caillot. Nous centrifugeons sys-

tématiquement le sérum pour éliminer les globules. Nous pratiquons la défécation trichloracétique classique (volume égal de sérum et d'acide à 20 %), nous filtrons. Nous pratiquons la réaction d'abord sur 2,5 cc. de filtrat ; si elle est positive, nous la pratiquons sur les quantités moindres (2, 1,5, 0,50, 0,25) ; si elle est négative et si nous avons des quantités suffisantes de défécate, nous essayons avec des quantités supérieures : 3, 3,5. Pour exécuter la réaction, nous versons une quantité connue de défécate (par exemple 2,5), nous ajoutons 1 cc. de solution alcoolique de thymol à 5 % et nous agitons : une partie du thymol se précipite. — Nous versons autant de réactif d'Obermayer que nous avons mis de défécate trichloracétique (2,5 cc. dans le cas choisi) (notre réactif contient 2 gr. de perchlorure de fer du commerce dans 1 litre d'acide chlorhydrique fumant) ; nous agitons doucement et pour éviter de se souiller les doigts nous bouchons notre tube avec un doigt de caoutchouc. Nous attendons 20 minutes. Nous versons alors 2 cc. de chloroforme rectifié, agitons plusieurs fois lentement et faisons notre lecture au bout de 5 minutes : nous avons vu parfois la coloration se produire au bout de ce temps seulement, dans le défécate du sérum, mais jamais plus tard.

2° Pour rechercher l'indican dans *les urines*, nous traitons systématiquement nos urines pour leur volume d'acide trichloracétique, qu'elles aient ou non de l'albumine. Nous filtrons au besoin. Nous croyons indispensable d'ajouter systématiquement, même en dehors de toute albuminurie, de l'acide trichloracé-

tique parce que comparant entre eux le sang et les urines il est nécessaire d'employer pour les deux liquides le même déféquant et, d'autre part, si cet acide apporte une cause d'erreur par sa seule présence, on éliminera cette dernière, dans un dosage comparatif — en l'introduisant partout en proportions égales. — Après avoir ajouté l'acide trichloracétique et filtré, s'il le faut, nous versons dans une série de tubes 2; 1,5; 1; 0,8; 0,5, 0,30, 0,20, 0,10 du mélange, puis la quantité d'eau (distillée ou non) suffisante pour avoir dans les tubes un volume uniforme de 2 cc. ; nous agitons ; nous mettons 1 cc. de la solution de thymol à 5 % et agitons enfin nous mettons autant de réactif d'Obermayer que nous avons versé de défécât trichloracétique d'urine (et non un volume uniforme de 2 cc.) ; nous agitons, attendons 20 minutes ; versons 2 cc. de chloroforme et lisons au bout de 5 minutes. Il faut remarquer que si on attend plus longtemps, par exemple 24 heures, on peut parfois constater que le lendemain tous les tubes sont colorés. A noter que si les urines sont sanglantes, il faut les centrifuger toujours à cause de l'influence inhibitrice de l'hémoglobine ; enfin, il vaut mieux ne pas faire la défécation trichloracétique plusieurs heures avant de pratiquer la réaction : l'acide développe à lui seul une coloration rose par suite de son action oxydante sur l'indican urinaire ; l'adjonction du réactif d'Obermayer risquerait, dans ces conditions, de provoquer une suroxydation nuisible.

3° Pour rechercher l'indican dans le contenu du *tractus intestinal*, nous utilisons la défécation tri-

chloracétique. Dans le filtrat acétonique ou alcoolique, passent une série de substances, plus ou moins colorées, qui gênent la coloration. D'autre part, si on essaye de les précipiter par le sous-acétate de plomb ou l'acide phosphotungstique, le précipité extrêmement abondant, ainsi obtenu, entraîne des pertes considérables en indican.

4° Pour rechercher l'indican dans *les hématies* ou dans *les tissus*, nous utilisons la défécation, soit par l'alcool, soit par l'acétone, en suivant exactement la technique de Haas et Bécher. Mais notons qu'il faut, à notre avis, utiliser les hématies lavées trois fois dans du sérum physiologique et non le sang total. Sans cette précaution, en effet, un résultat positif n'a pas de signification.

CHAPITRE III

L'indican du sérum, des liquides lacunaires et des tissus chez les sujets normaux et dans les états pathologiques

A. — Evolution des idées sur l'indicanémie

Pendant longtemps, on n'a possédé sur l'indican du sang et des humeurs que des notions fragmentaires. En 1859, KARTER déclare que parfois on peut mettre en évidence de l'indican dans le sang ; après lui, GUTTERMAN en note la présence dans un liquide pleural et FISCHER dans un liquide de tumeur abdominal. Mais il ne s'agissait que de données fragmentaires et il faut arriver en 1904 pour voir HERVIEUX montrer qu'il existe une *indicanémie physiologique*. Cet auteur utilisant l'isatine chlorhydrique constate qu'il existe une faible quantité d'indican dans le sérum de cheval et d'âne ; mais, pour obtenir une réaction positive, il est obligé de traiter un litre de sérum. Ses

travaux semblent ne pas avoir frappé l'attention des chercheurs et ne sont pas mentionnés dans la bibliographie étrangère.

En 1911, OBERMAYER et POPPER font, dans un bel article, une critique particulièrement juste des différentes conceptions pathogéniques de l'urémie ; ils s'attachent à montrer que nous ne connaissons aucune modification, soit chimique, soit physique, des humeurs ou des tissus que l'on puisse considérer comme spécifique de cette affection. Actuellement encore il faut bien reconnaître qu'il n'y a rien à changer à ce que ces auteurs écrivaient alors : pour ne parler que des découvertes les plus récentes, l'acidose pas plus que les états de dysminéralisation hémotissulaire ne paraissent être spécifiques de l'urémie puisqu'on les retrouve dans des états pathologiques qui n'ont rien à voir avec elle, comme par exemple les cirrhoses, le diabète et diverses infections. — Mais, Obermayer et Popper notent que l'on n'avait jamais étudié le comportement des corps aromatiques dans les néphrites et ont l'idée de consacrer leurs recherches à un de ces composés particulièrement simple et facile à mettre en évidence : l'indican. A l'aide du réactif d'Obermayer, ils croient pouvoir énoncer les propositions suivantes :

1° Les sujets normaux ou présentant un état pathologique autre que l'urémie liée au développement de la néphrite chronique, ont un sérum qui ne donne jamais la réaction d'Obermayer, c'est-à-dire qui ne contient pas d'indican. Obermayer et Popper formu-

lent cependant des réserves qu'il convient d'autant plus de souligner que l'avenir devait en vérifier pleinement la justesse, et qu'elles nous ont paru avoir été un peu oubliées par leurs successeurs, à en croire du moins les articles que nous avons pu parcourir. On ne trouve pas d'indican dans le sang en dehors de l'urémie que si on part d'une quantité de sérum relativement réduite : 10 cm. cubes. Mais, disent Obermayer et Popper (qui ignorent les travaux de Hervieux), il est très possible que l'on puisse arriver à en déceler si on part d'une très grande quantité de sérum ou de tout autre liquide organique soit chez un sujet normal, soit dans d'autres états pathologiques ; cependant, ils ne trouvent pas d'indican en partant de 100 cm. cubes d'ascite cardiaque alors qu'ils en décèlent dans 10 cm. cubes d'ascite brightique. Ainsi plutôt que de dire simplement : le sérum d'un sujet non urémique ne contient pas d'indican, il est préférable d'ajouter cette double restriction : si on le recherche avec le réactif d'Obermayer et en partant de 10 cm. cubes de liquide.

2° Le sérum des sujets atteints de néphrite aiguë ou de néphrite chronique, mais sans phénomènes urémiques, donnent une réaction d'Obermayer négative.

3° Seuls les sujets atteints de néphrite chronique avec troubles urémiques ont un sérum qui donne, avec 10 cm. cubes, une réaction d'Obermayer positive. La présence d'indican dans le sang devient donc la signature chimique des états urémiques : l'urémie s'accompagne « d'indicanémie » et elle est le seul état pathologique qui en produise. Aussi Obermayer et

Popper croient avoir trouvé ce qui avait échappé jusqu'alors aux chercheurs : un corps dont la rétention fût la signature chimique des états urémiques. Mais Obermayer et Popper ont bien soin d'insister sur ce fait que ce qu'ils appelaient « l'indicanémie » (c'est-à-dire l'hyperindicanémie, comme « azotémie » signifie hyperazotémie) ne devient pathognomonique que si la réaction d'Obermayer n'est positive qu'en partant d'une petite quantité de sérum. Ils écrivent en effet : « Charakteristisch für die Urämie ist jedoch eine solche Vermehrung, dass es sich schon bei Verwendung so geringer Menge (10 cm.) mit Leichtigkeit darstellen lässt. »

4° Obermayer et Popper notent aussi ce fait sur lequel nous aurons à revenir, qu'il est toujours nécessaire de comparer l'indican du sang à celui des urines. En effet, il leur a été donné de rencontrer 2 cas d'urémie confirmée sans indicanémie : or, dans ces 2 cas les urines ne contenaient pas d'indican, soit que ce corps ne fut pas formé dans l'indican, soit qu'il ne fut pas résorbé.

5° L'indicanémie a une valeur diagnostique et une valeur pronostique : sur 24 cas d'urémie avec indicanémie, 23 moururent rapidement ; 1 seul s'améliora mais ce fut pour succomber quelques semaines après. D'autre part, en présence d'un malade présentant des troubles nerveux avec albuminurie, la constatation de l'indicanémie doit faire admettre le diagnostic d'urémie nerveuse.

6° Mais quelle en est la valeur pathogénique ? La conception d'Obermayer et Popper semble calquée

sur celle de Widal : Widal considérait l'urée comme un témoin de l'intoxication azotée. La phrase suivante d'Obermayer et Popper résume une conception semblable en ce qui concerne l'indican : « Es sei erwähnt, dass wir natürlich einen Zusammenhang der Urämie anzunehmen nicht geneigt sind (wenn auch über die Giftigkeit desselben nichts bekannt ist und es immerhin nicht ausgeschlossen ist, dass es gewisse toxische Wirkungen enthält), sondern wir sehen in seinem Auftreten nur einen Indikator für Retention überhaupt aromatischen Substanzen im besonderen » ; c'est-à-dire : « Qu'il soit bien entendu que nous ne sommes nullement enclins à établir une relation entre la rétention de l'indican et les manifestations cliniques de l'urémie ; nous ne voyons dans celle-ci qu'un témoin de la rétention principalement des substances aromatiques ; d'ailleurs, la toxicité de l'indican est inconnue et on ne peut pas encore nier qu'il n'ait pas une action toxique. »

L'année suivante, en 1912, TROISIER et BERTHELOT présentent deux notes à la Société de Biologie. En utilisant une technique différente de celle d'Obermayer et Popper (méthode de l'isatine chlorhydrique et méthode de Maillard), ils obtiennent la réaction caractéristique de l'indican avec du sérum de chien et de cheval prélevé chez des animaux dont l'élimination urinaire d'indican avait été augmentée par un régime approprié. Il est à noter qu'ils étaient obligés de partir de 50 cc. de sérum qu'ils défèquent par l'alcool. Rappelant les travaux d'Hervieux, ils admettent l'existence d'une indicanémie physiologique. Dans la

suite, ils étudient avec leur technique et en partant de 20 cc. de sérum, l'indicanémie de 23 sujets. Dans une série de cas, ils notent l'absence d'indicanémie : infection urinaire, typhoïde, artériosclérose. Par contre, dans 4 cas la réaction est positive : 1° au cours d'une néphrite chronique en pleine urémie ils trouvent de l'indican dans le sang et dans les urines alors que celui-ci manque dans le LCR ; par contre, dans un cas de coma urémique mortel avec forte indoxylurie, ils notent une réaction négative. Mais, surtout ils rencontrent de l'hyperindoxylémie chez deux sujets sans lésions rénales : dans un cas il s'agissait d'un sujet atteint d'aortite et de néphrite chronique mais sans urémie avec forte indoxylurie ; dans l'autre, d'un malade atteint d'entérite colibacillaire cholériforme grave et dont les urines étaient extrêmement riches en indican. — Expérimentalement, Troisier et Berthelot, liant les 2 uretères chez le chien, constatent que l'indoxylémie, nulle avant la ligature, devient positive au moment de la mort ; ils notent que du liquide péritonéal prélevé à l'autopsie d'un de leurs chiens contient des quantités d'indican inférieures à celles du sérum. Ces auteurs concluent : « On ne peut admettre avec Obermayer et Popper que l'indoxylhémie indique forcément un état d'urémie... Il existe une hyperindoxylhémie indépendante de lésions rénales liées seulement à une hypergénèse indoxylrique... Il est vraisemblable qu'en clinique un certain nombre de cas d'hyperindoxylhémie sont liés à une rétention rénale relative. »

On voit que ces auteurs restent un peu incertains dans leurs conclusions et apportent des réserves inté-

ressantes. Mais, il ne faut pas oublier que, d'une part, ils utilisent une technique de détection de l'indican complètement différente de celle à laquelle avaient eu recours Obermayer et Popper ; d'autre part, ils partent d'une quantité de sérum qui est tantôt le double, tantôt le triple de celle préconisée par Obermayer et Popper : quoi d'étonnant après cela que leurs résultats soient différents !

En Allemagne, par contre, les premiers travaux publiés furent à peu près entièrement confirmatifs de ceux d'Obermayer et Popper.

En 1914, DORNER aboutit aux conclusions suivantes :

La présence d'indican dans le sang en quantités suffisamment élevées est un signe caractéristique d'urémie confirmée.

Lorsqu'il existe dans le sang des quantités élevées d'indican, on peut en déceler également dans les liquides pleuraux et ascitiques, mais on n'en trouve pas dans le LCR.

L'apparition de l'indican dans le sang et les transudats peut être considérée généralement comme l'indice d'une mort prochaine ; cependant, lorsque la teneur en indican des liquides tissulaires est faible, le malade peut s'améliorer.

Lorsque l'urémie est liée à une affection détruisant le parenchyme rénal, l'indicanémie peut manquer et il n'est pas certain que le foie soit le seul organe qui produise de l'indican ; il est probable que les reins jouent un certain rôle dans cette production.

Lorsque l'indicanurie est très accentuée mais que les reins sont intacts, on ne note pas d'élévation de l'indicanémie.

On ne doit pas attribuer à l'indican une valeur dans la pathogénie de l'intoxication urémique.

TCHERTKOFF, la même année, puis en 1917, reprend la question et a le mérite d'associer la clinique et le laboratoire. Il est le premier à étudier comment varie l'indicanémie dans les différentes formes cliniques de l'urémie ; la classification adoptée par lui est celle, classique en Allemagne, de Volhard. Il conclut que l'indicanémie a la signification d'une insuffisance rénale grave et présente la même importance diagnostique et pronostique qu'une azotémie de 1,5 0/00 environ. Voici ce qu'écrit cet auteur en 1917 : « Dans le cas de néphrites aiguës avec insuffisance rénale, nous l'avons montré le premier, l'indicanémie apparaît quand l'azotémie atteint près de 1 gr. 50 par litre. Elle disparaît souvent après la baisse de l'azotémie dans les cas qui s'améliorent et ce fait permet de porter un pronostic précoce. Elle persiste jusqu'à la fin dans les cas qui évoluent vers la mort. L'indicanémie a la même signification que l'azotémie de 1 gr. 50 et plus des néphrites aiguës : elle indique qu'il s'agit d'une insuffisance rénale grave, laquelle peut être passagère. Nous avons confirmé ce fait expérimental chez le lapin en étudiant l'azotémie et l'indicanémie sur des lapins intoxiqués par le sublimé ou par le chrome. Chaque fois que l'insuffisance rénale atteignait un degré tel que l'azotémie de 1 gr. 50 et plus l'indicanémie n'est jamais absente ; nous n'avons pas vu d'exception à cette règle. Mais nous devons dire que l'indicanémie ne varie pas parallèlement à l'azotémie ; et cela se comprend, car, tandis que l'azotémie est en

grande partie influencée par le régime, l'indicanémie ne l'est que très peu. Nous avons déjà publié des cas dans lesquels l'azotémie baissait considérablement sous l'influence d'un régime très pauvre en azote alors que l'indicanémie restait au même taux ou augmentait visiblement... L'indicanémie est donc un compagnon fidèle de l'azotémie de 1 gr. 50 et plus et elle implique dans les néphrites chroniques le pronostic sévère que l'on connaît... Tous les malades atteints de néphrite chronique avec indicanémie que nous connaissons, sauf ceux qui sont en observation depuis quelques mois à peine, sont morts en quelques mois au plus tard, en quelques semaines le plus souvent ; plusieurs sont morts quelques jours seulement après l'examen, malgré une azotémie qui n'était pas très élevée (1 gr. 20 à 1 gr. 50). Nous croyons donc que l'indicanémie constatée par notre méthode aggrave le pronostic tiré de l'étude de l'azotémie. »

« Nous tenons à relever un autre point qui nous paraît surtout important. C'est qu'il existe des cas de néphrite chronique où l'inappétence ou le régime suivi ont fait baisser le taux de l'urée dans le sang. Dans de pareils cas, pour déceler l'insuffisance rénale il faut avoir recours à des procédés assez compliqués (constante d'Ambard par exemple). On comprendra facilement que la recherche de l'indican dans le sang sera, en pareil cas, de la plus haute importance, peut-être même sera-t-elle plus importante que la recherche de l'urée. Nous avons publié, en effet, deux cas avec une rétention minime de 0,60 et 0,80 d'urée dans le sang, mais qui présentaient de l'indicanémie. Les ma-

lades sont morts quelques semaines à peine plus tard en coma urémique. Dans un cas, nous avons pu vérifier à l'autopsie l'état des reins : il s'agissait d'une glomérulonéphrite stade III, soit la néphrite interstitielle grave des auteurs français. Nous avons maintenant en observation un cas analogue de néphrite atrophique secondaire avec rétinite albuminurique ; la malade présente une forte indicanémie mais n'a que près de 0,40 d'urée dans le sérum malgré l'azotémie minime ; le pronostic est très grave selon nous. »

Enfin Tchertkoff croit qu'il est inutile de doser exactement l'indicanémie. « Ce qui importe pour le moment, c'est de savoir s'il y a ou s'il n'y a pas une quantité pathologique d'indican dans le sérum. Pour qu'une telle indicanémie apparaisse, il faut une insuffisance rénale grave ; le niveau plus ou moins élevé de l'indicanémie au delà du taux pathologique dépendra de sa plus ou moins grande production qui est réglée par des conditions insuffisamment connues de nous. Quand l'indicanémie atteint le taux décelable par notre méthode (à peu près 2,5 milligrammes), la rétention est un fait acquis ; qu'il y ait quelques milligrammes de plus cela dépendra de la production de l'indican et non du degré de l'insuffisance rénale. »

Pour terminer, Tchertkoff fait remarquer que dans l'urémie ce sont toutes les substances connues qui sont retenues, soit physiologiques (urée, indican, créatinine, acide urique), soit médicamenteuse (I, bleu de méthylène, lactose, sulphne, phtaléine...). Ainsi l'urémie vraie est une rétention des différentes substances introduites dans l'organisme et non pas uniquement

une rétention d'urée ; aussi la dénomination d'urémie est beaucoup plus exacte que celle d'azotémie. C'est pour cette raison qu'au point de vue thérapeutique, il faut ne donner à ces malades que des substances capables de brûler sans résidu, et les placer dans des conditions qui demandent un minimum de dépenses caloriques.

Bref, à cette période, les auteurs de langue germanique estiment généralement que, à l'état physiologique, il n'y a pas d'indican dans le sang (nous avons vu les restrictions que faisaient Obermayer et Popper) ; l'indicanémie est caractéristique de l'urémie vraie où elle possède à la fois une valeur diagnostique et pronostique ; il est des urémies sans indicanémie parce que sans indicanurie. Enfin, l'indicanémie n'a pas de valeur pathogénique dans l'apparition des troubles urémiques : elle est le témoin de la rétention de corps aromatiques qui interviennent peut-être dans l'intoxication urémique. Tous ces résultats avaient été obtenus avec la réaction d'Obermayer exécutée sur le défécât soit alcoolique (Obermayer, Dorner), soit trichloracétique (Tchertkoff), du plasma ou des liquides organiques.

Par contre, en France, Derrien et Giraud obtiennent, en 1917, des résultats nettement différents. Ces auteurs emploient la technique de Ville. Leurs conclusions sont loin d'être favorables et ils écrivent : « Le procédé proposé par Obermayer et Popper pour apprécier le degré de l'intoxication azotée et qui est basé sur la constatation de l'hyperindoxylémie, est complètement dépourvu de toute valeur. Les dosages

comparatifs et répétés que nous avons faits, montre qu'il n'y a aucun parallélisme entre le degré de l'intoxication azotée et la proportion d'indoxyle dans le sang. Avec le même taux d'urée sanguine nous avons eu bien des fois des quantités d'indoxyle très différentes. L'opinion d'Obermayer et Popper doit donc être complètement rejetée et nos recherches confirment l'opinion de Maillard sur l'origine intestinale de l'indoxyle qui explique la variabilité des quantités retenues. » Il faut avouer d'ailleurs que ces auteurs ont abordé le problème avec l'idée préconçue que la recherche de l'indoxylémie ne pouvait pas présenter de l'intérêt parce que la production de l'indoxyle soumise à tous les caprices des putréfactions intestinales ne peut qu'être sans cesse variable (Maillard). D'autre part, ils ont reconnu ce qui faisait la profonde originalité des conceptions d'Obermayer et que les recherches ultérieures de Bécher devaient mettre en évidence : l'hyperindicanémie sert non pas à « apprécier le degré de l'intoxication azotée », mais est le témoin de la rétention urémique des corps à chaîne fermée produits par les putréfactions intestinales. Enfin on trouve parmi leurs observations à côté de cas de dissociations entre les rétentions d'indican et d'urée, des cas où, au contraire, l'indoxylémie a augmenté progressivement au fur et à mesure que l'état du malade s'aggravait. Derrien et Giraud n'admettent pas que ces cas vérifient les idées d'Obermayer et Popper : « On pourrait être tenté de voir là un cas confirmant la règle de Dorner, à regarder les choses de plus près on s'aperçoit qu'il peut très bien n'en être rien. En

effet, ce malade était traité par des injections de sérum glucosé hypertonique à 30 %. Il recevait donc des quantités considérables de glucose et faisait certainement beaucoup plus d'indoxylglycuronates que d'indoxysulfates. C'est ce qui explique qu'il ait fini par retenir dans son sang plus d'indoxyle qu'il n'en éliminait. Et par conséquent la rétention d'indoxyle était chez lui tout à fait indépendante de la rétention d'urée malgré les apparences. » (Il faut noter, en effet, que l'on admet, mais sans preuves bien convaincantes, que les indoxylglycuronates sont plus difficiles à éliminer que les indoxysulfates.) Derrien et Giraud écrivent plus loin : « Si dans certains cas l'augmentation de l'indoxyle suit une marche parallèle à celle de l'urée, dans d'autres cas au contraire l'indoxylémie est capricieuse et varie beaucoup pour une même quantité d'urée. » En somme, pour eux, ou bien il y a un parallélisme entre l'urée et l'hyperindoxylémie; mais il ne signifie rien parce qu'il est dû à une thérapeutique par des injections de sérum glucosé, ou bien il n'y a pas parallélisme entre les deux rétentions, soit que l'on compare l'évolution des deux rétentions chez le même malade, soit que l'on compare entre eux différents malades présentant la même élévation de l'urée sanguine.

Aussi Derrien et Giraud concluent : « Il est impossible de demander à la recherche de l'indoxyle des indications diagnostiques et pronostiques qu'elle est incapable de fournir. Mais au point de vue thérapeutique, elle donne des indications importantes en renseignant sur l'état des fonctions intestinales, toujours profondément troublées chez les urémiques. »

Depuis, la littérature française est muette sur ce point. C'est à peine si Achard, si Widal, Lemierre et Pasteur Valléry Radot font mention, dans leurs traités classiques, des travaux allemands sur l'indicanémie.

Mais une nouvelle technique est alors introduite dans la pratique. Elle est due à Jolles, qui décrit une nouvelle réaction, permettant de déceler l'indican avec une sensibilité 4 fois plus grande que la réaction d'Obermayer. Aussitôt, les données précédentes sont profondément modifiées, tant il est vrai que les questions de technique sont primordiales en chimie biologique.

Jusqu'alors, en effet, malgré les restrictions a priori de Obermayer et Popper, malgré la découverte positive de Hervieux, on considérait qu'il n'existe pas d'indicanémie physiologique et que ce corps n'apparaît dans le sang que dans l'urémie. Grâce à la réaction beaucoup plus sensible découverte par Jolles, on constate qu'il existe une indicanémie physiologique et que cette indicanémie présente des valeurs supérieures à la normale dans toute une série d'affections qui n'ont rien à voir avec les néphrites ; mais c'est au cours des affections rénales que se réalisent les indicanémies les plus fortes. Ainsi se trouve détruit le rêve d'Obermayer croyant avoir trouvé un corps dont la rétention serait spécifique de l'urémie. L'indicanémie considérée en elle-même cessait d'être pathognomonique de l'urémie puisque on démontrait qu'elle est physiologique.

Le premier auteur qui fut amené à modifier aussi profondément la conception d'Obermayer et Popper est HAAS, dont les publications s'échelonnent sur les années 1915, 1916 et 1917.

A l'aide de la technique de Jolles, Haas montre, après Hervieux, que le sang (plus exactement le plasma) d'un sujet normal contient de l'indican d'une façon constante et physiologique. Mais, le taux de cette indicanémie normale est extrêmement faible : elle oscille entre 0,26 et 0,82 milligrammes pour mille sans être influencée sensiblement par le mode d'alimentation.

Il existe une série d'états pathologiques qui s'accompagnent d'une augmentation relativement légère de cette indicanémie physiologique. En particulier dans les affections intestinales et surtout dans l'occlusion on peut voir l'indicanémie s'élever jusqu'à 1,47 milligrammes pour mille.

Mais, c'est au cours des lésions rénales que l'on note les indicanémies les plus fortes. On peut affirmer l'insuffisance rénale lorsque l'indicanémie est égale ou supérieure à 1^{re} gr. 80 ; dans les comas urémiques on peut noter des chiffres encore plus considérables : jusqu'à 2,7 mgr. D'autre part, Haas admettant avec Hohlweg que la limite supérieure de l'azote restant est de 0,60 0/00, estime que l'hyperindicanémie est un symptôme d'insuffisance rénale plus précoce que l'augmentation de l'azote restant et de l'urée. Haas note que dans deux cas il a constaté une réaction d'Obermayer (et non de Jolles) positive alors que l'azote restant était normal. Dans tous les cas où

l'azote restant est élevé, l'indicanémie est aussi augmentée et l'est relativement plus que l'azote restant ou l'urée. Par contre, on n'observe jamais l'inverse, c'est-à-dire une valeur basse de l'indican alors que l'azote restant est augmenté ; enfin l'indicanémie peut être déjà considérable alors que les déterminations de l'azote restant ne permettent pas de mettre en évidence une insuffisance rénale. — Il convient d'ailleurs de noter que Haas ne fait pas la distinction nécessaire entre les néphrites aiguës et chroniques.

Si les idées de Haas sur la valeur de l'indicanémie normale ne doivent recevoir ultérieurement que des confirmations, ses autres conclusions sont vivement attaquées par ROSENBERG dans un article particulièrement remarquable paru en 1920. Cet auteur a formulé la plupart des données que l'on peut considérer actuellement comme bien établies et depuis on a pu apporter quelques modifications de détail mais rien n'a été changé à ce qu'il écrivait alors.

Rosenberg commence par faire remarquer qu'il n'y a pas de symptômes chimiques pathognomoniques d'une insuffisance rénale que l'on considère l'élévation de l'azote non protéique, la créatinine ou de l'indican. Il existe dans beaucoup d'états pathologiques entièrement différents des troubles chimiques communs et cette notion n'enlève pas aux examens chimiques leur valeur ; elle montre simplement qu'il faut savoir interpréter les résultats des dosages.

Utilisant la méthode de Jolles et la défécation trichloracétique, Rosenberg confirme l'existence d'une indicanémie physiologique et lui attribue les mêmes

valeurs que Haas : entre 0,26 et 0,82 mgr. pour mille, dans le sérum. Examinant plus de 100 cas, Rosenberg n'a jamais noté de chiffres supérieurs à 0,80 et exceptionnellement au-dessus de 0,64. D'autre part, Rosenberg note expressément que l'indican se répartit inégalement entre les hématies et le plasma : ces premières en contiennent très peu. Enfin, l'administration de substances protéiques riches en tryptophane peut augmenter considérablement l'indicanémie, aussi faut-il ne prélever le sang que chez des sujets à jeun, comme d'ailleurs pour tous les examens chimiques portant sur l'azote non protéique et ses divers constituants.

En dehors des néphrites il est d'observation relativement banale de constater des hyperindicanémies comprises entre 0,80 mgr. et 1,3 mgr. Une telle augmentation est fréquente et ne signifie en aucun cas qu'il existe une lésion rénale, à moins naturellement qu'on ne trouve pour l'expliquer rien autre qu'une pareille lésion. Les maladies qui augmentent dans de telles limites l'indicanémie sont surtout les affections digestives, y compris les indigestions banales.

Mais, pour Haas, une indicanémie qui dépasse ce taux fatidique de 1,3, 1,6 pour mille, est forcément symptomatique d'une néphrite. Il n'en est rien en réalité. Dans les occlusions intestinales, Rosenberg a vu l'indicanémie monter au delà de 1,6 et atteindre assez souvent 2,3 mgr. Il a même pu noter le chiffre de 3,2 mgr. 48 heures après le début d'une invagination et cependant il n'y avait pas de lésions rénales. On peut noter aussi des chiffres très élevés dans d'au-

tres maladies du tube digestif. dans les tumeurs hépatiques, dans les gangrènes. Bref, lorsqu'on dose une indicanémie supérieure à 1,3 mgr., on ne conclura à la lésion rénale que si le malade ne présente pas une de ces affections susceptibles d'augmenter l'indicanémie : ce qui est cliniquement facile et permet d'attribuer au dosage de l'indican du sérum une valeur pratique considérable.

Au cours des affections rénales, les variations de l'indicanémie sont dues soit exclusivement à cette lésion, soit à un processus pathologique associé tendant à lui seul à augmenter l'indicanémie : aussi, devant un néphrétique, convient-il, par un examen clinique attentif, de discerner l'existence ou l'absence d'une de ces causes perturbatrices. Mais, les mêmes problèmes se posent lorsqu'on étudie l'urée sanguine par exemple, sans que pour cela on puisse nier l'intérêt pratique de sa recherche.

Rosenberg montre ensuite que l'indicanémie évolue de façon différente suivant la nature de l'affection rénale et c'est certainement là un des points les plus intéressants de son article.

Dans les albuminuries simples, sans imperméabilité rénale, l'indicanémie reste normale.

Dans les anuries mécaniques, il se produit une augmentation parallèle et progressive de l'urée de l'indican et de la créatinine du sang et ces trois substances diminuent avec à peu près la même vitesse lorsque la diurèse se rétablit.

Dans l'azotémie de la néphrite aiguë, il n'en est plus de même et on assiste à une curieuse dissociation

dans l'évolution de ces corps. Ici l'augmentation de l'urée est la première à se produire et la dernière à disparaître. Quant à l'indican, il est des cas où il n'est pas retenu du tout et conserve de ce fait des valeurs à peu près normales alors que la créatinine présente cependant une augmentation importante. Lorsqu'il se produit une rétention de l'indican, celle-ci est minime ; elle apparaît tardivement et cesse précocement alors que les autres éléments de l'azote non protéique conservent des taux élevés. Cependant, dans des cas très exceptionnels (5 sur 367), on peut noter, au cours d'une glomérulonéphrite aiguë, une augmentation de l'indican alors que l'urée est normale; mais le fait est si rare qu'il est pratiquement négligeable. Bref, dans la néphrite aiguë, l'hyperindicanémie est inconstante, tardive, peu importante et sa régression est extrêmement précoce.

Dans la néphrite chronique, l'évolution de l'indicanémie est exactement inverse et Rosenberg s'étonne, à juste titre, de ce fait. Ici, l'hyperindicanémie est à peu près constante, elle est précoce, toujours extrêmement marquée et remarquablement persistante. L'hyperindicanémie peut apparaître alors que l'urée du sang est encore normale, encore que cette éventualité ne doive pas être érigée en règle générale. D'autre part, l'hyperindicanémie peut garder une valeur sensiblement constante alors que l'urée présente des variations en plus ou en moins, et ainsi la persistance de l'hyperindicanémie indique que le sujet reste dans un état grave et que l'amélioration de la rétention urémique est trompeuse. Enfin, c'est dans

la néphrite chronique que l'on peut trouver les rétentions les plus fortes : Rosenberg a noté à plusieurs reprises des chiffres de 64 mgr. pour mille ; ainsi, comme l'avis vu Haas, l'indicanémie subit des augmentations qui sont relativement beaucoup plus considérables que celles des autres composés azotés du sang.

Dans les néphrites subaiguës, on peut voir au début l'indican se comporter comme dans une néphrite aiguë puis plus tard comme dans une néphrite chronique. En particulier dans cette éventualité on peut voir l'urée baisser alors que l'indicanémie persiste : ce qui indique que la lésion rénale persiste et que, au bout d'un certain temps, l'urée sanguine subira une nouvelle poussée.

Dans la suite, les données de Rosenberg sont généralement adoptées en Allemagne. C'est ainsi que dans leur livre *Praktikum*, KLOPSTOCK et KOWARSKI, EPPINGER et KISCH dans leur monographie *Die Nephritisfrage* (1923), adoptent les conclusions de Rosenberg. Il en est de même de KLEIN dans un article qui date de 1925.

En dehors des pays germaniques, il n'existe pas de travaux récents de langue française sur ce sujet. De même nous n'avons pas eu connaissance de travaux anglais ou américains. Par contre, en Argentine, Mariano Castex et Mariano Steingart (*Indoxiluria e indoxilemia*, *Archivos Argentinos de enfermedades del Aparato Digestivo y de la Nutricion*, IV, 1928, p. 403), concluent de leurs recherches :

« Il n'y a aucune relation entre l'indoxylurie et l'in-

doxylémie, et l'on peut constater, même au cours des néphrites, une indoxylurie intense sans qu'il y ait une hyperindoxylémie particulièrement marquée.

« Il n'y a aucune relation entre le degré de la lésion rénale et l'indoxylémie et l'on peut observer des néphrites avancées avec des indoxyluries prononcées et une indoxylémie normale.

« On observe cependant les indoxylémies intenses dans les rétentions azotémiques, sans qu'il y ait un parallélisme constant entre l'azote résiduel et l'indoxylémie.

« Les facteurs principaux qui influencent l'indoxylémie sont l'absorption intestinale excessive, la mauvaise élimination rénale et la perturbation du métabolisme protéique. »

Daniele Michette (d'après l'analyse parue dans le *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*), conclut :

« Une hyperindicanémie supérieure à 1 mgr., 60/00 révèle une augmentation de la production intestinale d'indol et une certaine imperméabilité rénale.

« Au-dessous de ce taux, l'indican signifie non pas que les reins sont intacts, mais que la production intestinale d'indol n'est pas augmentée.

« L'existence ou l'absence d'hyperindicanémie n'a pas une valeur absolue pour le diagnostic de l'imperméabilité rénale. Il n'y a aucun parallélisme ni aucune relation entre l'azotémie et l'indicanémie. »

B L'indican des liquides lacunaires

1° L'indican ne passe pas dans le *liquide céphalo-rachidien* et on ne peut en trouver qu'à un stade ultime de l'urémie, encore sa constatation est-elle exceptionnelle. Ce point paraît bien établi par Dorner (1914), Rosenberg (1916), Deutsch (1919), Becher (1924). Dorner rappelle à ce propos qu'il est presque toujours impossible de mettre en évidence des pigments biliaires dans le LCR, même dans les ictères les plus intenses. Rosenberg n'est jamais arrivé à trouver de l'indican dans le LCR même au cours des indicanémies les plus fortes. Au contraire, Deutsch a pu en noter la présence dans 12 cas sur 32, mais il a utilisé de plus grandes quantités de LCR et, d'autre part, la réaction n'était positive que quelques jours avant la mort. D'ailleurs, dans les cas positifs de Deutsch, l'indicaneémie n'était pas forcément très élevée. De même Derrien et Giraud ont trouvé de l'indican dans le LCR chez 3 sujets présentant une très forte indicaneémie. Par contre, Bécher insiste sur ce fait que l'urée passe facilement dans le LCR alors qu'au contraire la créatinine n'y augmente que relativement peu et que l'indican et les corps dérivés des phénols n'y passent habituellement pas. Bref, tous ces auteurs sont d'accord pour affirmer que la recherche de l'indican est habituellement négative dans le LCR des urémiques, même s'il existe une très forte hyperindicaneémie. Dans les cas où on arrive à l'y mettre en évidence, c'est que la mort est imminente. Ainsi le LCR semble être véritablement imperméable à l'indican. On peut se demander si cette imperméabilité méningée n'in-

dique pas que le cerveau se défend aussi longtemps qu'il peut le faire contre des substances aromatiques toxiques, la mort survenant lorsque le pouvoir de défense antitoxique du parenchyme nerveux est annihilé. Il faut avouer que c'est là une hypothèse : rien ne prouve qu'on puisse conclure de la perméabilité méningée à la perméabilité cérébrale, comme semblent le faire les auteurs allemands.

2°. Par contre, l'indican passe dans *les liquides pleuraux ou ascitiques*, qu'il s'agisse de transsudats ou d'exsudats. Dorner est le premier à avoir signalé le fait ; dans une de ses observations, le liquide pleural contenait plus d'indican que le sérum, alors qu'il n'y en avait pas dans le LCR. Il admet que la présence d'indican dans 10 à 20 cc. d'un transsudat ou d'un exsudat, démontre également la présence de l'indican dans le sang (rappelons que Dorner utilisait le réactif d'Obermayer). Depuis, cette motion a été généralement confirmée par tous les auteurs (Derrien et Giraud, Becher tout particulièrement). Remarquons d'ailleurs que l'explication en est facile, il est certain qu'une plèvre ou un péritoine ont une perméabilité beaucoup plus grande et moins sélective que les méninges ; elles représentent même, dans le cas des exsudats, un filtre grossièrement percé : la meilleure preuve en est la quantité relativement importante d'albumine que contiennent de tels liquides. Il n'y a donc rien d'étonnant que l'indican puisse passer à travers ces séreuses alors que la barrière hémoméningée lui reste imperméable. Il serait d'ailleurs intéressant de rechercher si chez un hyperindicanémique,

dont la perméabilité méningée est accrue par un processus infectieux aigu, l'indican ne passe dans le LCR. Personne n'a eu jusqu'ici, croyons-nous, la fortune de se livrer à ce travail de vérification qui serait cependant particulièrement instructif. Personnellement, comme nous le verrons, nous avons constaté l'absence d'indican chez une urémique hyperindoxylémique dont le LCR présentait une hyperalbuminose et une hypercytose considérables.

C. — L'indican des parenchymes

Enfin une dernière question se pose à nous : l'indican qui présente des augmentations considérables dans le plasma et les liquides pleuraux et péritonéaux, par contre augmente-t-il aussi dans les parenchymes comme le font l'urée et les divers éléments de l'azote non protéique ? Problème qui présente surtout un intérêt théorique, il faut bien l'avouer.

Rosenberg croyait que comme l'urée l'indican se répartit également dans le sang et les tissus ; Haas voulant expliquer ce fait étrange que la néphrite aiguë ne s'accompagne pas d'hyperindoxylémie, prétend que l'indican doit s'accumuler d'abord dans les tissus avant d'augmenter dans le sang.

En réalité, il semble bien actuellement qu'il n'en est rien, ainsi que l'ont montré Becher et Klein. Voici quels sont les faits qui militent en cette faveur :

1° Si l'on compare (Klein) l'azote non protéique et l'indican du sang et des liquides d'œdème, on s'aperçoit que l'azote non protéique des œdèmes est sensiblement égal à celui du sang ; au contraire, l'indican de l'œdème est nettement inférieur à celui du sang ; Klein apporte même un cas où la réaction fortement positive dans le sang était négative dans le liquide d'œdème.

2° Lorsqu'après une insuffisance rénale un peu sévère on voit la diurèse se rétablir, l'azote non protéique du sang reste pendant quelque temps au même niveau ou même subit une légère augmentation : c'est que l'azote retenu dans les tissus se déverse dans le sang et agit ainsi à la manière d'un réservoir qui se vide lentement ; au contraire, on voit très rapidement diminuer l'indican du sang comme si l'organisme n'en avait pas accumulé à son intérieur (Klein).

3° Si l'on pratique une néphrectomie (Bécher), l'indican sanguin augmente relativement plus que ne le fait l'azote non protéique : ce n'est donc pas parce qu'il doit d'abord s'accumuler dans les tissus avant que de passer dans le sang que la néphrite aiguë ne provoque pas d'hyperindicanémie.

4° L'indican du sang total est toujours inférieur à celui du sérum : ce corps passe donc peu ou pas dans les hématies (Bécher). Il faut avouer que cet argument est loin d'être convaincant : Bécher a eu le tort de ne pas faire porter ses dosages directement sur des hématies lavées de sujets hyperindicanémiques.

5° Si chez un malade mort hyperindicanémique on

étudie comparativement la répartition de l'indican et de l'azote restant, on constate (Becher) qu'il n'existe dans les tissus que de très minimes quantités de indican, sa répartition tissulaire est assez variable mais on peut poser en principe que le parenchyme qui en contient le moins est le cerveau. Voici un exemple emprunté à cet auteur :

organes	indican	azote r stant
Sérum	0,689	0,258 gr. %
Reins	0,105	0,319 —
Cerveau	0,030	0,291 —
Foie	0,087	0,309 —
Muscle	0,054	0,355 —

Il est à noter que les organes d'un sujet normal ne donnent pas la réaction de l'indican. D'autre part, l'indican tissulaire ne provient de l'indican du sang contenu dans les organes, car on le retrouve dans des organes lavés avec du sérum artificiel.

Bref, actuellement on peut admettre que l'indican présente cette propriété étrange et vraiment personnelle de s'accumuler avec élection dans le plasma et les liquides pleuraux et péritonéaux; il ne passe pas dans le LCR et on n'en trouve que de petites quantités dans les parenchymes (sauf le rein naturellement, puisqu'il est excrété en partie par cet organe). La manière dont il se comporte dans les parenchymes est donc parfaitement inattendue et le met en opposition complète avec les autres éléments étudiés jusqu'ici : urée, azote non protéique et électrolytes minéraux.

D. — Conclusions générales

Si nous faisons abstraction des opinions divergentes de Troisier et Berthelot, de Derrien et Giraud, on se rend compte de l'intérêt puissant que présente l'étude de l'indicanémie; on peut schématiser de la façon suivante les idées généralement admises :

1° Il existe une indicanémie physiologique (Hervieux, Haas), mais elle est extrêmement faible et pratiquement négligeable.

2° Il existe une série d'états pathologiques qui augmentent l'indicanémie : aussi il est impossible d'admettre la théorie de Obermayer et Popper, suivant laquelle l'hyperindicanémie serait caractéristique de l'urémie; toutes les affections digestives, mais surtout les occlusions, les processus gangréneux, les lésions hépatiques provoquent de l'hyperindicanémie; mais de tous ces états pathologiques, seules les occlusions sont capables de faire monter l'indicanémie au voisinage des taux réalisés par les néphrites.

3° C'est dans les affections rénales que l'étude de l'indicanémie présente un intérêt considérable qui ne le cède en rien à celui de l'urée et de la réserve alcaline.

Dans les albuminuries simples l'indicanémie est normale.

Dans les néphrites aiguës, avec ou sans azotémie, l'indicanémie est presque toujours normale ; si elle est augmentée (ce qui est exceptionnel), ce ne sera que passagèrement.

Dans les anuries, l'indicanémie augmente et ceci relativement plus que ne l'a fait l'azotémie.

Dans la néphrite chronique, l'indicanémie n'augmente que si il y a imperméabilité rénale vraie. De ce fait, elle permet d'apporter une série de notions intéressantes :

Chez un sujet hypertendu albuminurique et présentant des accidents cérébraux, l'absence d'hyperindicanémie fera éliminer les troubles urémiques même s'il y a azotémie.

De même, les azotémies cardiaques ne s'accompagnent pas d'indicanémie.

L'hyperindicanémie peut être plus précoce que l'azotémie; elle est toujours plus persistante.

D'une façon générale, l'hyperindicanémie est d'un pronostic grave même si l'urée est peu augmentée.

Telles sont les principales notions que l'on recueille de la lecture des auteurs allemands. Ce sont elles que nous avons cherché à vérifier et nous apportons ici nos premières observations.

CHAPITRE IV

Pathogénie de l'indicanémie rénale

Le comportement de l'indicanémie au cours des lésions rénales pose une série de problèmes pathogéniques particulièrement difficiles.

En premier lieu, comparons l'urée et l'indican.

L'urée est un corps chimiquement très simple : or, il est retenu par le rein malade avec une extraordinaire facilité : l'indican, substance aromatique, corps, par conséquent, beaucoup plus complexe, n'est, au contraire, retenu, en pratique, que si le rein présente une lésion bien précise : la néphrite chronique, et il l'est alors avec plus d'intensité que l'urée. N'y a-t-il pas là un paradoxe déconcertant ? Ce qui est retenu, c'est la petite molécule uréique, ce qui passe avec facilité, c'est la molécule aromatique. Le problème est posé ; il n'est pas résolu.

En second lieu, comment expliquer la rétention élective de l'indican par la néphrite chronique, alors que le rein lésé par une néphrite aiguë le laisse fa-

cilement passer en pratique ? A notre avis, il y a là un fait dont la valeur générale est grande. On a le tort d'assimiler plus ou moins inconsciemment, les lésions aiguës et les lésions chroniques des reins, sous prétexte qu'elles donnent une série de symptômes communs. Si, au lieu de raisonner sur les reins, on étudiait les pneumopathies, il ne viendrait à l'idée de personne d'assimiler une lésion aiguë comme la pneumonie, avec une lésion chronique comme une sclérose pulmonaire, sous prétexte que toutes deux donnent lieu à des signes fonctionnels ou physiques communs : dyspnée, toux, cyanose, etc... Cependant, que de différences entre une néphrite aiguë et une néphrite chronique : l'une donne souvent de l'hypertension et surtout les urines sont abondantes et décolorées, l'albuminurie souvent réduite. L'autre, au contraire, ne s'accompagne qu'exceptionnellement d'hypertension ; les urines sont rares, elles contiennent de grosses doses d'albumine et on y voit apparaître une hyperpigmentation qui, pour être mal connue, n'en existe pas moins. Le comportement différent de l'indican dans ces deux types lésionnels n'est-il pas une autre preuve qu'il s'agit de maladies essentiellement différentes, quoique possédant des symptômes communs justement parce qu'elles frappent le même organe ?

En troisième lieu, existe-t-il une relation entre les lésions anatomiques des reins et la rétention de l'indican ? Ici, nous sommes dans une ignorance moins complète. En effet, Franke, dans une série de travaux particulièrement intéressants, a essayé d'établir un

rapport entre la topographie des lésions rénales et la nature des rétentions. Pour cet auteur (1928), « il ressort de toutes nos expériences que le fait même de la rétention de l'azote résiduel et des corps aromatiques (indican et substances donnant la réaction xanthoprotéique) et son degré dépendent de l'existence et de l'intensité des altérations pathologiques que subissent les épithéliums des tubes contournés. Chez les chiens qui ont présenté une augmentation considérable de l'azote résiduel et des corps aromatiques, les changements pathologiques des épithéliums des tubes contournés étaient très marqués, la nécrose de ces épithéliums était particulièrement intense... Chez les chiens qui n'ont pas présenté de symptômes de rétention ou qui n'en ont présenté que de faibles, on a noté, au point de vue histologique, aucune altération dans les tubes contournés ou seulement une dégénérescence à peine indiquée de leur épithélium ». Puis Franke montre que cette rétention de l'azote résiduel et des corps aromatiques est indépendante des lésions glomérulaires. Elle manque en particulier, après injection dans l'artère rénale d'une émulsion de streptocoques scarlatineux tués. Et l'auteur polonais conclut : « C'est la lésion de l'épithélium des tubes contournées qui constitue le substratum anatomique de la rétention de l'azote résiduel et des corps aromatiques du sang dans les affections rénales expérimentales ».

En quatrième lieu, on sait que l'urée se répartit à peu près également entre le sang et les globules, entre les liquides lacunaires et les parenchymes; il en est de même de l'azote résiduel. Au contraire, nous voyons l'indican n'être retenu à peu près exclusive-

ment que dans le plasma : le LCR et les œdèmes n'en contiennent pas, les parenchymes que des quantités très faibles. Pourquoi cette inégale répartition, pourquoi cette imperméabilité parenchymateuse à l'indican, alors que la cellule rénale lui reste extraordinairement perméable, puisqu'il faut une lésion profonde pour qu'apparaisse l'hyperindicanémie ? Autre problème resté sans réponse.

Enfin, quelle est la cause de l'hyperindicanémie dans les néphrites ? Ici, deux théories ont été émises.

La première et la plus simple est celle d'Obermayer et Popper qui a été acceptée généralement par tous les auteurs qui se sont occupés de la question : il y a hyperindicanémie parce que le rein devient imperméable à cette substance.

Phocas a proposé une théorie différente et qui, à notre avis, est particulièrement séduisante. Si l'augmentation de l'indican sanguin traduisait tout simplement une insuffisance rénale, il devrait y avoir une diminution correspondante de l'indican urinaire. Or, il est très fréquent de constater que le sujet atteint de lésion rénale présente une hyperindoxylurie. Aussi pour cet auteur l'hyperindicanémie est liée à deux facteurs : augmentation de l'indol intestinal (facteur prédominant), imperméabilité rénale (facteur accessoire). Nous avons vu cependant que Mariano Castex nie que l'augmentation de l'indoxyle urinaire puisse suffire à augmenter l'indoxylémie. Par contre, Klein, dans un article un peu obscur, semble admettre qu'un des facteurs de l'hyperindicanémie est constitué par la destruction des albumines sous l'influence de la lésion rénale.

CHAPITRE V

Recherches personnelles

Nous désirons exposer dans ce chapitre les résultats que nous avons obtenus en collaboration avec M. le Docteur Thiers. Nous sommes loin de les considérer comme définitifs; ils nous permettent cependant, d'apporter une contribution à l'étude de l'indicanémie dans les affections rénales.

Nous nous sommes efforcés de poser le problème de l'indicanémie sur un terrain purement pratique. Nous avons purement et simplement essayé de répondre à cette question précise : *quelles sont les conclusions cliniques que l'on peut tirer du caractère négatif ou positif d'une réaction de Jolles opérées sur 2 cm³ 5 de défécât trichloracétique de sérum (ou de plasma) ou d'une réaction d'Obermayer opérée sur 5 cm³ de ce même défécât ?* Pour y répondre, nous avons successivement examiné les points suivants :

1° *La réaction de Jolles peut-elle être positive avec 2 cm³ 5 de défécât trichloracétique en dehors de l'urée-*

mie ? Autrement dit, cette réaction est-elle spécifique d'un état urémique ?

2° Nécessité de comparer l'indoxylémie et l'indoxylurie.

3° La réaction de Jolles dans les néphrites aiguës.

4° La réaction de Jolles dans les néphrites chroniques.

I. — Spécifique de la réaction de Jolles

Etant donné le temps trop court qui nous restait pour terminer ce travail, nous n'avons, malheureusement pas pu multiplier le nombre de nos observations. Voici cependant nos trop rares observations :

a) Chez 10 sujets atteints de *tuberculose ulcéro-caséuse évolutive* banale sans autre lésion apparente que la lésion pulmonaire, nous avons trouvé une réaction de Jolles négative avec 2,5 et 5 cm³ de défécât trichloracétique. Chez ces sujets, l'indicanurie était d'intensité moyenne, c'est-à-dire que la réaction était positive avec 1 cm³ de défécât trichloracétique (N cm³ d'urines + N cm³ d'acide trichloracétique) et douteuse ou négative avec 0,50 cm³, autrement dit, réaction négative avec 1,25 et 2,50 de sérum et dans les urines positive avec 0,50 d'urine et douteuse ou négative avec 0,25.

b) Nous avons pu étudier 5 *cirrhotiques* : sujets arrivant en pleine poussée hydropigène dans un état très grave.

OBS. 11. — Cirrhose en poussée hydropigène. Polynévrite et troubles psychiques. Mort.

Indicanémie : 0 ; indicanurie : + ; urée : 0,12.

OBS. 12. — Cirrhose en poussée hydropigène. Polynévrite et troubles psychiques.

Oligurie (100 cm³). Mort.

Indicanurie extrêmement intense. Indicanémie : 0. Urée : 0,12.

OBS. 13. — Cirrhose en poussée hydropigène. Diarrhée légère. Albuminurie. Mort.

Urée : 0,12. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

Nous mettons à part une observation semblable où la réaction de Jolles présentait un caractère atypique.

Dans d'autres affections du foie, la réaction a été également négative :

OBS. 14. — Ictère avec gros foie, grosse vésicule, grosse rate. En plus, défaillance cardiaque passagère liée à un flutter. Absence d'albuminurie. Guérison.

Urée : 1 gr. indicanémie : 0. Par contre, indicanurie extraordinairement marquée : la réaction de Jolles est encore positive avec 0 cm³ 05 d'urine.

OBS. 15. — Ictère par néoplasme pancréatique. Cachexie intense. Bronchopneumonie terminale. Mort le lendemain.

Urée : 0,42. Indicanurie : 0. Indicanémie : +.

OBS. 16. — Ictère infectieux bénin. Guérison rapide.

Urée : 0,50. Indicanémie : 0. Indicanurie : +.

OBS. 17. — Syphilis hépatique avec ictère et fièvre. Guérison.

Indicanurie : +. Indicanémie : 0. Urée : 0,61 puis 0,40.

OBS. 18. — Ictère infectieux bénin.

Urée : 0,20. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

c) Chez quatre *cardiaques*, la réaction a été négative.

OBS. 19. — Tachyarythmie ; asystolie droite classique sans albuminurie. Guérison.

Urée : 0,71 (puis 0,50). Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 20. — Même tableau mais albuminurie.

Urée : 0,50. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 21. — Même tableau. Albuminurie.

Urée : 0,25. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 22. — Même tableau. Albuminurie.

Urée : 0,30. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

d) Chez quatre *hypertendus non albuminuriques*, la réaction a été négative.

OBS. 23. — Hypertendu (20/10) alcoolique à foie douloureux (Maillard 5).

Urée : 0,20. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 24. — Hypertendu (25/12) légèrement dyspnéique.

Urée : 0,15. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 25. — Hypertendu (20/8) sans troubles.

Urée : 0,18. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 26. — Hypertendu (19/8) sans troubles.

Urée : 0,20. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 27. — Hypertension sans néphrite. Hémorragie céréboméningée terminale. Autopsie confirmative.

Urée : 0,20. Indicanurie : ++. Indicanémie : 0.

Enfin, dans des *maladies diverses*, la réaction a été négative :

OBS. 28. — Diabète, albuminurie sans autres signes de néphrite, maux perforants.

Urée : 0,25. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 29. — Coma diabétique sans albuminurie. Mort.

Urée : 0,20. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 30. — Congestion pulmonaire. Albuminurie.

Urée : 0,20. Indicanurie : ++. Indicanémie : 0.

OBS. 31. — Congestion pulmonaire guérie.

Urée : 0,25. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 32. — Pachypleurite traitée par Bi.

Urée : 0,18. Indicanurie : ++. Indicanémie : 0.

OBS. 33. — Pneumonie chez un Arabe.

Coagulation plasmatique. Grave albuminurie. Guérison rapide et complète.

Urée : 0,18. Indicanémie : 0. Il y a une indicanurie extraordinairement intense : la réaction est encore positive avec 0 cm³ 025 d'urine.

OBS. 34. — Intoxication par l'aniline. Guérison.

a) En plein état de choc et de cyanose.

Urée : 0,20. Indicanurie extraordinairement intense. Réaction : + avec 0,02 d'urine. Indicanémie négative même avec 2,50 de sérum.

b) Guérison le lendemain.

Urée : 0,30. Indicanurie : ++++. Indicanémie : 0, même avec 5 cm³ de sérum.

c) Dans 3 occlusions, la réaction a été négative.

OBS. 35. — Occlusion sigmoïdienne.

Urée : 1 gr. Indicanurie et indicanémie (Obermayer) négatives.

OBS. 36. — Occlusion gros intestin.

Urée : 0,60. Indicanurie : ++. Indicanémie : 0 (Obermayer).

OBS. 37. — Occlusion par bride sur le grêle.

Urée : 0,60. Indicanurie : +. Indicanémie : 0 (même avec 2 cm³ 50 de sérum).

Bref, nous voyons que jusqu'ici, il ne nous a pas été encore donné de rencontrer une réaction de Jolles positive avec 2,5 de défécât trichloracétique chez des sujets qui ne présentaient pas de néphrite. En particulier, les affections hépatiques et les asystolies droites nous ont donné des réactions négatives.

Trois observations nous ont paru particulièrement intéressantes : ce sont les numéros 14, 33 et 34. Dans ces trois cas, l'indicanurie était extraordinairement intense : on se trouve alors en présence d'urines couleur porto et que l'on croit être ictérique. On est tout surpris de ne pas pouvoir mettre en évidence les pigments biliaires (même par la réaction de Grimbert), en particulier dans notre observation 14, le malade présentant un ictère cutané de moyenne intensité. L'acide azotique versé pour la recherche de l'albumine donne à sa surface de séparation avec l'urine un anneau noirâtre. La réaction de Jolles est nettement positive avec une quantité infime d'urine (moins de 0,10 d'urine). Or, malgré l'intensité de l'indicanurie, malgré l'oligurie cardiaque (14), malgré l'albuminurie (33), malgré le collapsus (34), le taux de l'indicanémie n'était pas suffisamment élevé pour que la réaction de Jolles fut positive avec 2,5 et 5 cm³ de défécât trichloracétique de sérum. Avoir une indicanémie intense même associée à l'oligurie ou à une albuminurie infectieuse ne suffit pas pour rendre positive la réaction de Jolles dans le sérum.

Enfin, dans trois observations d'occlusion avec azotémie, nous n'avons pas noté d'indicanémie. Mais, dans un autre cas, il n'y avait pas non plus d'indicanémie avec le réactif d'Obermayer du moins.

Pour terminer, nous devons faire une mention spéciale pour l'observation suivante. Il s'agit d'une cirrhose éthylique banale avec syndrome hydropigène, diarrhée intense et sans albuminurie. Les urines donnent une réaction de Jolles entièrement typique. Par contre, lorsqu'on pratique cette réaction avec le défécât trichloracétique, soit du sérum, soit de l'ascite (1 cm. de défécât au pus), on constate que le chloroforme présente une teinte brunâtre d'autant plus intense que l'on est parti d'une plus grande quantité de défécât. Cette solution chloroformique ne donne aucune bande d'absorption. La réaction est également intense dans le liquide d'ascite, dans le sérum et dans l'ultra-filtrat non albumineux du liquide d'ascite. Nous ignorons entièrement la cause de cette coloration qui, par ailleurs, ne peut absolument pas être confondue avec la coloration lilas de la réaction de Jolles.

II. — Nécessité de comparer l'indoxylémie et l'indoxylurie

Obermayer et Popper avaient déjà insisté sur cette nécessité qu'il faut comparer l'indoxylémie et l'indoxylurie. Chez deux urémiques où manquait l'indicanémie, ils ont constaté qu'il n'y avait pas d'indican dans les

urines. De même, Dorner admettait que lorsque le parenchyme rénal est détruit on peut constater l'absence à la fois d'indicanémie et d'indicanurie. Cette nécessité semble avoir été parfaitement oubliée par tous les auteurs dont les publications sont postérieures à 1914. Cependant elle nous paraît essentielle. Au cours d'une azotémie progressive, Thiers a pu constater une évolution régressive et parallèle de l'indoxylémie et de l'indoxylurie.

Voici son observation :

OBS. 38. — « Femme de 38 ans présentant une compression urétérale par néoplasme pelvien. Azotémie progressive avec chloropénie sanguine. Cliniquement : vomissements avec intolérance alimentaire absolue; réaction méningée aseptique en apparence; syndrome hémorragipare; délire urémique terminal; tension artérielle normale, oligurie.

1^{re} prise de sang. . . 1,96 ++ (réaction ++ (réaction
bleue). bleue).

2^e prise de sang . . 3,60 + (faible réac- + (faible réac-
tion gris tion lilas).
bleu).

3^e prise de sang . . 3,35 Réact. négative Réact. négative

Le tableau montre que dans notre cas, l'indoxylémie a varié comme l'indoxylurie et non comme l'azotémie : cette dernière a suivi une marche progressive ; les premières une marche régressive et, d'autre part, l'indoxylémie a été le reflet exact de l'indoxylurie. Ainsi l'évolution d'une urémie ne s'accompagne d'indoxylémie, au réactif d'Obermayer du moins que s'il existe en même temps de l'indoxylurie. Autrement dit, pour que la réaction d'Obermayer devienne positive dans le sang, il faut

que se réalisent deux condition : d'une part, une lésion rénale (avec imperméabilité); d'autre part, de l'indoxylurie. Cette notion sur laquelle, à notre connaissance du moins, on n'a pas suffisamment insisté, semble d'ailleurs évidente *a priori*: il ne peut y avoir rétention d'indoxyle, composé inconstant de l'urine, que dans la limite où l'organisme en produit. Aussi, croyons-nous toujours nécessaire de poursuivre simultanément la recherche de l'indoxyle à la fois dans le sang et dans les urines ; il nous a paru que les néphrites chroniques azotémiques qui ne provoquent pas l'indoxylémie sont celles, justement, où il n'y a pas d'indoxylurie : quand ce corps n'est pas produit par l'organisme, il ne peut évidemment pas être retenu, quel que soit le degré de l'imperméabilité rénale. »

III. — La réaction de Jolles dans les néphrites aiguës

Nous apportons 7 observations de néphrites aiguës où, dans tous les cas, la réaction de Jolles a été négative dans le sérum.

a) OBSERVATION OÙ LE TAUX DE L'URÉE N'A PAS DÉPASSÉ 0,50

OBS. 39. — Néphrite aiguë après amygdalite phlegmo-neuse. Urémie convulsive, rétention cholrée. Guérison.

Indicanurie : +. Indicanémie (2 cm³ 5 de sérum) : 0.
Urée : 0,60.

OBS. 40. — Néphrite aiguë avec œdèmes énormes, ascite, gros foie. Guérison.

Indicanurie : +. Indicanémie (2 cm³ 5 de sérum) : 0.
Urée : 0,44.

OBS. 41. — Néphrite aiguë guérie sans séquelle.

Urée : 0,18. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 42. — Néphrite aiguë à pneumocoque avec légère réaction hypertensive, gros œdème. Guérison.

Urée : 0,20. Indicanurie : +. Indicanémie : 0, même avec 10 cm³ de sérum.

b) OBSERVATION OÙ LE TAUX DE L'URÉE A DÉPASSÉ 0,50

OBS. 43. — Néphrite aiguë après angine. Coma avec hypertension rachidienne. Guérison.

Urée : 0,69. Indicanurie : ++++. Indicanémie : 0 (même avec 3,50 de sérum).

OBS. 44. — Néphrite aiguë à pneumocoques chez un éthylique. Mort de pneumonie.

Urée : 0,60 (puis 2 gr.). Indicanurie : +. Indicanémie : 0 (même avec 5 cm³ de sérum).

OBS. 45. — Néphrite aiguë tuberculeuse, œdème. Ultérieurement, mort de tuberculose pulmonaire.

Urée : 0,60. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

En somme, dans 7 cas de néphrites aiguës dont 6 avec signes cliniques d'urémie et 3 avec azotémie, la réaction de Jolles a toujours été négative, soit avec 2,5 de défécate trichloracétique, soit avec des quantités supérieures (10 et même 20 cm³).

IV. — La réaction de Jolles dans les néphrites chroniques

a) NÉPHRITE CHRONIQUE HYPERTENSIVE AVEC RÉTINITE

(Nous n'avons admis la néphrite chronique que s'il y avait cylindrurie.)

OBS. 46. — Rétinite albuminurique. Hypertension. Pas d'œdème.

Indicanurie : +. Indicanémie : 0. Urée : 0,20.

Indicanurie : +. Indicanémie : 0. Urée : 0,60.

b) **POUSSÉE SUBAIGUË AU COURS D'UNE NÉPHRITE
CHRONIQUE**

OBS. 47. — Néphrite chronique hypertensive. Poussée subaiguë avec œdème et convulsion par petite hémorragie cérébrale. Mort.

Urée : 1,30. Indicanémie : 0. Indicanurie +.

c) **NÉPHRITE CHRONIQUE HYDROPIGÈNE**

OBS. 48. — Néphrite chronique hydropigène sans
Urée : 0,18. Indicanurie +. Indicanémie : 0.

OBS. 49. — Néphrite chronique hydropigène sans hypertension. Hypo-albuminémie, hypercholestérinémie. Pas d'épanchements. Aucune amélioration.

Urée : 0,12. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

d) **NÉPHRITE CHRONIQUE ÉVOLUANT DEPUIS PLUSIEURS
ANNÉES, PAS DE SIGNES URÉMIQUES ACTUELS MAIS
ASTHÉNIE ET FAIBLESSE GÉNÉRALE.**

OBS. 50. — Pas d'hypertension.

Urée : 0,18. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 51. — (A présenté en 5 ans 2 crises d'azotémie à 2 gr. environ.)

Urée : 0,20. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 52. — (Étiologie peut-être syphilitique).

Urée : 0,18. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 53. — Petite hypertension en plus (16/8) étiologie peut être dysentérique.

Urée : 0,65. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

OBS. 54. — Polyurie et albuminurie permanentes. Tuberculose pulmonaire. Glycosurie et hyperglycémie passagères.

Urée : 0,20. Indicanurie : +. Indicanémie : 0.

e) ICTUS TERMINAL AU COURS D'UNE NÉPHRITE CHRONIQUE
HYPERTENSIVE

OBS. 55. — Ictus lié à ramollissement d'un hémisphère. Néphrite hypertensive confirmée par l'autopsie.

Urée : 0,61. Indicanurie ++. Indicanémie : 0.

f) NÉPHRITE CHRONIQUE AZOTÉMIQUE AVEC URÉMIE

OBS. 56. — Néphrite chronique peu hypertensive (15). Urémie digestive et pâleur. Acidose rétention chlorée sèche. Mort 3 jours après la prise de sang.

Urée : 4 gr. Indicanurie : +. Indicanémie intense filtrat trichloracétique rose. Réaction de Jolles nettement positive avec 0,50 de sérum et intense avec 0,10 de sérum.

OBS. 57. — Néphrite chronique hypertensive urémigène (troubles digestifs sans diarrhée, pâleur) avec péricardite terminale. Acidose. Mort 15 jours après.

Urée : 2 gr. La réaction de Jolles est fortement et également positive dans le défécât trichloracétique de sérum et d'urines.

OBS. 58. — Néphrite chronique hypertensive urémigène (pâleur, vomissements et péricardite terminale).

Urée : 4 gr., puis 3 gr.

Par contre, la réaction d'Obermayer a nettement augmenté avec l'aggravation du malade et ici l'indicanémie a été un reflet plus fidèle de l'état du malade que l'urée. L'indicanurie n'a pas varié.

Obs. 59. — Néphrite chronique hypertensive et azotémique sans œdème dont la première manifestation a

été une crise d'éclampsie puérpérale (néphrite post-éclamptique ou néphrite syphilitique). La malade en 5 ans a présenté 3 grandes crises dont elle a complètement guéri caractérisée par une poussée hypertensive et un état comateux avec azotémie.

La première crise a été soignée à l'hôpital; elle s'est accompagnée d'une hémiparésie g. dont il reste des traces neurologiques.

a) Au moment des accidents (coma) :

Urée : 2,50. Indicanémie, réaction positive avec 0,75 de sérum et négative avec 0,50.

b) Un mois après malade très améliorée, se sentant dans l'état où elle est entrée dans ses crises.

Urée : 0,80. Indicanémie réactive positive, même avec 0,25 de sérum. L'indicanurie (++) n'a pas varié. A noter constipation opiniâtre datant de plusieurs années.

Il est bien difficile dans ce cas, de porter un pronostic de durée étant donné que la malade a déjà présenté 2 crises semblables qui ont guéri contre tout espoir.

OBS. 60. — Néphrite chronique hypertensive urémique avec acidose et rétention chlorée.

Le malade est suivi depuis 6 mois, il est las, un peu essoufflé et on a noté une pâleur progressive. Tantôt il y a un léger galop avec foie un peu douloureux, œdème malléolaire discret ou absent. Tantôt pas signes cardio-hépatiques. Pendant cette période son état ne s'est ni amélioré ni aggravé, malgré le régime. La RA a toujours été basse entre 42 et 32, les chiffres d'urée ont été les suivants : 1,20 — 1,50 — 1,89 — 0,60 — 1,79 et leurs variations ont toujours été indépendantes de l'état clinique.

L'indicanurie n'a pas présenté de variations appréciables; la réaction de Jolles a été ++.

L'indicanémie a été remarquablement fixe : réaction de Jolles positive avec 0,50 de sérum, négative avec 9,25.

En somme, dans les néphrites chronique que nous avons pu examiner, nous avons fait les constatations suivantes :

La réaction est négative dans la néphrite chronique hypertensive pure et vraie (c'est-à-dire vérifiée par l'albuminurie permanente en dehors de toute défaillance cardiaque et par la cylindrurie) avec rétinite (2 cas) ou accidents cérébraux (2 cas).

La réaction est négative dans la néphrite chronique hydropigène pure (3 cas).

La réaction est négative dans la néphrite chronique sans accidents urémiques chez ces malades qui sont des albuminuriques polyuriques et cylindruriques avec ou sans œdème discret et qui viennent consulter pour ce symptôme si important: la lassitude permanente et que rien n'explique.

Par contre, elle peut devenir positive lorsque éclatent les troubles urémiques. Nous en apportons cinq observations auxquelles il faut joindre celle déjà publiée par M. Thiers (compression urétérale). Dans les cas que nous avons pu suivre longtemps, nous avons été frappés, comme les auteurs allemands, par le fait que l'urée présente des oscillations souvent considérables alors que l'indicanémie reste à peu près constante : mais il faut peut-être attribuer cette sorte d'impassibilité de l'indicanémie à la grossièreté de notre méthode de dosage par dilution.

L'indicanémie a-t-elle une valeur pronostique ? Nous le croyons avec cette double réserve cependant :

D'une part le pronostic de la néphrite doit être avant tout un pronostic clinique, il est certain que

plus on voit de ces malades et plus on se passe facilement des dosages chimiques dont nous ne voulons pas cependant nier l'utilité. L'indicanémie a une valeur aussi grande que l'urée ; elle ne lui est pas supérieure non plus.

D'autre part, lorsqu'on voit l'indicanémie diminuer, il faut se méfier que cet abaissement ne soit pas symptomatique d'une diminution parallèle de l'indicanurie ; l'observation de M. Thiers le prouve. Mais on sait aussi qu'il y a des diminutions de l'azotémie liée à des régimes alimentaires spéciaux et qui sont elles aussi trompeuses : une néphrite chronique ne meurt pas parce qu'elle a beaucoup d'urée, mais parce que les lésions anatomiques des reins sont incompatibles avec la vie. Suivant le régime suivi, la mort surviendra avec une azotémie de 3 gr. ou de 5 gr., mais enfin elle surviendra.

L'indicanémie a-t-elle une valeur pathogénique ? Nous ne croyons pas. Thiers a rapporté une observation schématique et qui a la valeur d'une expérience : il a vu disparaître l'indoxylémie au moment où les phénomènes urémiques terminaux éclataient ; disparition liée à celle de l'indoxylurie. Dans ce cas, l'urée s'est montrée un « témoin » un peu meilleur. Mais inversement dans l'observation 58, l'urée a diminué à mesure que l'état du malade s'aggravait tandis qu'augmentait l'indoxylémie.

Toutes ces contradictions montrent nettement, à notre avis, que l'indoxylémie ne peut pas expliquer la pathogénie des accidents urémiques.

Conclusions

I. — Nous rapportons les idées des auteurs allemands sur l'indicanémie dans les néphrites et montrons comment elles ont évolué depuis que Obermayer et Popper ont les premiers attiré l'attention sur sa valeur séméiologique.

II. — Il est nécessaire de comparer l'indoxylémie et l'indoxylurie, car dans certains cas la diminution ou la disparition d'une indoxylémie peuvent s'expliquer par la disparition de l'indoxylurie.

III. — En dehors des néphrites, il semble que suivant la conception allemande la réaction de Jolles soit toujours négative avec 2 cm³ 5 de défécât trichloracétique de sérum.

IV. — Dans les néphrites aiguës, même avec azotémie importante, la réaction de Jolles est habituellement négative.

V. — Il en est de même dans l'hypertension pure, dans la rétinite albuminurique sans urémie, dans la néphrite chronique hydropigène pure, dans la néphrite chronique avec ou sans hypertension mais sans urémie.

VI. — La réaction est positive dans l'urémie de la néphrite chronique quelles qu'en soient les manifes-

tations cliniques. Elle semble avoir ici la même valeur que le dosage de l'urée et il est actuellement difficile de donner la préférence à l'une ou à l'autre méthode: le dosage de l'urée et celui de l'indican fournissent des renseignements également intéressants.

VII. — Une indicanémie positive chez un sujet albuminurique indique certainement une néphrite chronique: ici, la valeur diagnostique de l'indicanémie est supérieure à celle de l'urée: parce que divers facteurs extrarénaux augmentent le taux de l'urée sanguine qui restent sans influence sur l'indoxylémie.

VIII. — La constatation d'une hyperindoxylémie a une valeur pronostique grave, surtout parce qu'elle permet d'affirmer que l'on est en présence d'une néphrite chronique urémigène, affection qui ne pardonne pas. Mais s'il est vrai qu'en principe, la mort survienne rapidement, il est cependant des cas où l'on constate des améliorations étonnantes; on sait d'ailleurs actuellement qu'il en est de même pour l'urée.

IX. — L'augmentation de l'indoxylémie n'a pas de valeur pathogénique et ce n'est pas dans la rétention de cette substance qu'il faut songer à trouver la cause de l'urémie.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LE DOYEN, P. PICARD
JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 22 Mai 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

- BECHER. — Ueber Indikanretention in den Geweben. (*Deutsches Archiv. f. klin. Medizin*, Leipzig, 1919, CXXIX, p. 8.)
- Ueber die Verteilung des Indikans im Organismus unter normalen und pathologischen Verhältnissen (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, Leipzig, 1920, CXXXIV, p. 325.)
- Die renalen Wirkungen des Harnstoffs. (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, Leipzig, 1924, CXLV, p. 222.)
- DANIELE MICHETTI. — (*Folia clin. chim. e micr.*, II 69-86, janvier et février 1927; Anal. in *Journ. Physco. Patho. gen.*, 1927, XXV, p. 854.)
- DORNER. — Le diagnostic de l'urémie par la mesure de l'indican du sérum des exsudats et transsudats. (*Deutsches Arch. f. klin. Med.*, 1914, CXIII, p. 342.)
- EPPINGER et KISCH. — Die Nephritisfrage, 2° éd. 1923. (*Verlag von Moritz Perles.*)
- GIRAUD. — Etudes sur les rétentions azotées. *Thèse méd.* Montpellier, 1917.
- HAAS. — Ueber Indikanämie. (*München. medizinische Wochenschrift*, 1915, XXXI, p. 1043.)
- Der Indikangehalt des menschlichen Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen. (Giessen, Leipzig, 1916.) (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, 1916, CXIX, p. 177 et 1917, CXX.)

- Das Blutindikan und sein praktisch diagnostische Bedeutung. (*Münch. med. Wochschr.*, 1917, XLII, p. 1363.)
- HEIM et TCHERTKOFF. — Les formes chimiques de l'urémie. (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 20 janvier 1918, XXXVIII, p. 15-46.)
- HERVIEUX. — *CRSB*, LVI, 16 avril 1904, p. 622.
- JOLLES. — Ueber eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des Indikans im Harne. (*Zeit. f. physiolog. Chemie*, 1915, LXXXVII, p. 310 et XCIV, p. 79.)
- Darstellung des Harnindikans. (*Biochem. Zeitschrift*, LXVIII, p. 347 et LXIX, p. 467, 1915.)
- Ueber den Nachweis von Indikan mittels alkoholischer Thymollösung und über Indikanämie. (*Archiv der Pharmacie*, 1928, CCLXVI, p. 40.)
- KLEIN. — Ueber die Beziehung der Indikanämie zur Retention und zum toxischen Eiweisszerfall bei der Niereninsuffizienz, nebst einem Beitrag zur Frage der Pathogenese der echten Uremie. (*Zentralblatt f. innere Medizin*, 1925, XLVIII, p. 1137.)
- KLOPSTOCK et KOWARSKI. — Praktikum. (*Verlag von Urban u. Schwartzberg*, 1927.)
- LABAT. — *C. R. S. B.*, 6 juillet 1920, p. 1089.
- MAILLARD. — Sur la nature de l'indican. (*C. R. S. B.*, Paris, 1903, LV, p. 332.)
- Mariano CASTEX et Mario STEINGART. — Indoxiluria e Indoxilemia. (*Archivos Argentinos de enfermedades del Aparato Digestivo y de la Nutricion*, IV, 1928, III, p. 403.)
- MARSHALL et DAVIS. — *Journal of Biolog. Chem.*, XVIII,
- OBERMAYER et POPPER. — Ueber Uremie. (*Zeitschr. f. klin. Medizin*, 1911, LXXII.)
- PHOCAS. — L'indicanémie des néphrétiques et la néphrite expérimentale par l'indol. (*Ann. Inst. Pasteur*, XLI, p. 576-581, mai 1927.)

ROSENBERG. — *Berliner klin. Wochenschr.*, 1916, XLIX;
Münchener med. Wochenschr., 1916, IV et VI ;
Deutsche med. Klinik, 1919, II ; *Deutsche med.*
Wochenschr., 1919, XXXVIII ; *Archiv. f. exper.*
Pathologie und Pharmakologie, 1920, LXXXVI,
p. 15-48.

TCHERTKOFF. — *Deutsche med. Wochenschr.*, 1914,
XXXVI ; *Revue med. de la Suisse Rom.*, 1917, 37^e
année, p. 487-495 : L'indicanémie symptôme d'in-
suffisance rénale.

THIERS. — Evolution parallèle et régressive de l'indoxyl-
émie et de l'indoxylurie au cours d'une azotémie
à marche progressive liée à une compression ure-
térale par néoplasme pelvien. (*C. R. S. B.*, 16 déc.
1929, CIII, 91.)

TROISIER et BERTHELOT. — *C. R. S. B.* LXXII, 17 janv.
1912, p. 259 et 24 fév. 1912, p. 309.

ERRATA

<i>Page</i>	<i>ligne</i>	<i>au lieu de</i>	<i>lire</i>
11	16	indolure	indolurie
18	17	thérorie	théorie
23	6	subes	cubes
25	1	1,25 = 1,25	1,25 = 2.56
44	1	comparaitfs	comparatifs
45	28	diagnostiqueus	diagnostiques
47	22	1 gr. 80	1 mgr. 80
49	16	un	une
51	15	aiguëe	aiguë
52	4	l'avis	l'avait
55	18	motion	notion
58	3	de indican	d'indican
70	23	obligurie	oligurie
71	12	pus	plus
72	18	1 ^{re} colonne 2 ^e colonne 3 ^e colonne urée indoxylémie indoxylurie	
72	28	aindi	ainsi
73	23	cholrée	chlorée
75	12	<i>ajoutez : hypertension. Aucune amélioration</i>	
75	27	indanurie	indicanurie
77	14	réactive	réaction
77	35	9,25	0,25

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	7
CHAPITRE PREMIER. — Nature chimique et cycle physiologique de l'indoxyle	9
CHAPITRE II. — Recherche de l'indican dans les humeurs et les tissus	17
CHAPITRE III. — L'indican du sérum, des liquides lacunaires et des tissus chez les sujets normaux et dans les états pathologiques	33
CHAPITRE IV. — Pathogénie de l'indicanémie rénale	61
CHAPITRE V. — Recherches personnelles.....	65
CONCLUSIONS	81
BIBLIOGRAPHIE	83



IMP. BOSC FRÈRES & RIOU

o 42, QUAI GAILLETON ,

t o o o o LYON o o o o ,



